

Bibliographic Fields

Document Identity

(19)【発行国】 日本国特許庁(JP)	(19) [Publication Office] Japan Patent Office (JP)
(12)【公報種別】 公開特許公報	(12) [Kind of Document] Japan Unexamined Patent Publication
(11)【公開番号】 特開 2004-203751(P2004-203751A)	(11) [Publication Number of Unexamined Application] Japan Unexamined Patent Publication 2004-203751 (P2004-203751A)
(43)【公開日】 2004-07-22	(43) [Publication Date of Unexamined Application] 2004-07-22

Public Availability

(43)【公開日】 2004-07-22	(43) [Publication Date of Unexamined Application] 2004-07-22
-------------------------	---

Technical

(54)【発明の名称】 置換6, 6-ヘテロ二環式誘導体	(54) [Title of Invention] SUBSTITUTION 6 AND 6-HETERO BICYCLIC DERIVATIVE
(51)【国際特許分類第7版】 C07D215/22 A61K31/4375 A61K31/47 A61K31/4706 A61K31/4709 A61K31/4985 A61K31/519 A61P1/00 A61P1/04 A61P1/06 A61P1/12 A61P1/14 A61P3/04 A61P5/10 A61P5/14 A61P9/04 A61P9/12	(51) [International Patent Classification, 7th Edition] C07D215/22 A61K31 /4375 A61K31 /47 A61K31 /4706 A61K31 /4709 A61K31 /4985 A61K31 /519 A61P1/00 A61P1/04 A61P1/06 A61P1/12 A61P1/14 A61P3/04 A61P5/10 A61P5/14 A61P9/04 A61P9/12

A61P11/06	A61P11/06
A61P13/10	A61P13/10
A61P15/06	A61P15/06
A61P15/08	A61P15/08
A61P17/06	A61P17/06
A61P19/02	A61P19/02
A61P19/10	A61P19/10
A61P21/02	A61P21/02
A61P25/04	A61P25/04
A61P25/08	A61P25/08
A61P25/14	A61P25/14
A61P25/16	A61P25/16
A61P25/18	A61P25/18
A61P25/20	A61P25/20
A61P25/22	A61P25/22
A61P25/24	A61P25/24
A61P25/28	A61P25/28
A61P25/30	A61P25/30
A61P25/32	A61P25/32
A61P25/34	A61P25/34
A61P25/36	A61P25/36
A61P29/00	A61P29/00
A61P29/02	A61P29/02
A61P31/18	A61P31 /18
A61P35/00	A61P35/00
A61P37/00	A61P37/00
A61P37/08	A61P37/08
C07D215/42	C07D215/42
C07D405/12	C07D405/12
C07D471/04	C07D471/04
C07D475/02	C07D475/02
[F1]	[F1]
C07D215/22	C07D215/22
A61K31/4375	A61K31 /4375
A61K31/47	A61K31 /47

A61K31/4706	A61K31 /4706
A61K31/4709	A61K31 /4709
A61K31/4985	A61K31 /4985
A61K31/519	A61K31 /519
A61P1/00	A61P1/00
A61P1/04	A61P1/04
A61P1/06	A61P1/06
A61P1/12	A61P1/12
A61P1/14	A61P1/14
A61P3/04	A61P3/04
A61P5/10	A61P5/10
A61P5/14	A61P5/14
A61P9/04	A61P9/04
A61P9/12	A61P9/12
A61P11/06	A61P11/06
A61P13/10	A61P13/10
A61P15/06	A61P15/06
A61P15/08	A61P15/08
A61P17/06	A61P17/06
A61P19/02	A61P19/02
A61P19/10	A61P19/10
A61P21/02	A61P21/02
A61P25/04	A61P25/04
A61P25/08	A61P25/08
A61P25/14	A61P25/14
A61P25/16	A61P25/16
A61P25/18	A61P25/18
A61P25/20	A61P25/20
A61P25/22	A61P25/22
A61P25/24	A61P25/24
A61P25/28	A61P25/28
A61P25/30	A61P25/30
A61P25/32	A61P25/32
A61P25/34	A61P25/34
A61P25/36	A61P25/36

A61P29/00

A61P29/00 101

A61P29/02

A61P31/18

A61P35/00

A61P37/00

A61P37/08

C07D215/42

C07D405/12

C07D471/04 114A

C07D471/04 118Z

C07D471/04 120

C07D475/02

【テーマコード(参考)】

4C031

4C063

4C065

4C086

【F ターム(参考)】

4C031EA17

4C031LA01

4C063AA01

4C063BB08

4C063CC73

4C063DD14

4C063EE01

4C065AA04

4C065BB09

4C065BB10

4C065BB12

4C065CC01

4C065DD02

4C065DD03

4C065EE02

4C065HH02

A61P29/00

A61P29/00101

A61P29/02

A61P31 /18

A61P35/00

A61P37/00

A61P37/08

C07D215/42

C07D405/12

C07D471/04114A

C07D471/04118Z

C07D471/04120

C07D475/02

[Theme Code (For Reference)]

4C031

4C063

4C065

4C086

[F Term (For Reference)]

4C031EA17

4C031LA01

4C063AA01

4C063BB08

4C063CC73

4C063DD14

4C063EE01

4C065AA04

4C065BB09

4C065BB10

4C065BB12

4C065CC01

4C065DD02

4C065DD03

4C065EE02

4C065HH02

4C065HH09	4C065HH09
4C065JJ03	4C065JJ03
4C065JJ04	4C065JJ04
4C065KK02	4C065KK02
4C065LL03	4C065LL03
4C065LL04	4C065LL04
4C065LL07	4C065LL07
4C065PP02	4C065PP02
4C086AA01	4C086AA01
4C086AA02	4C086AA02
4C086AA03	4C086AA03
4C086BC28	4C086BC 28
4C086CB09	4C086CB09
4C086CB10	4C086CB10
4C086MA01	4C086MA01
4C086NA14	4C086NA14
4C086ZA02	4C086ZA02
4C086ZA05	4C086ZA05
4C086ZA06	4C086ZA06
4C086ZA07	4C086ZA07
4C086ZA08	4C086ZA08
4C086ZA12	4C086ZA12
4C086ZA15	4C086ZA15
4C086ZA16	4C086ZA16
4C086ZA18	4C086ZA18
4C086ZA29	4C086ZA29
4C086ZA36	4C086ZA36
4C086ZA42	4C086ZA42
4C086ZA59	4C086ZA59
4C086ZA66	4C086ZA66
4C086ZA68	4C086ZA68
4C086ZA69	4C086ZA69
4C086ZA70	4C086ZA70
4C086ZA73	4C086ZA73
4C086ZA81	4C086ZA81

4C086ZA89

4C086ZA89

4C086ZA94

4C086ZA94

4C086ZA96

4C086ZA96

4C086ZA97

4C086ZA97

4C086ZB07

4C086ZB07

4C086ZB09

4C086ZB09

4C086ZB11

4C086ZB11

4C086ZB13

4C086ZB13

4C086ZB15

4C086ZB15

4C086ZB26

4C086ZB26

4C086ZC03

4C086ZC03

4C086ZC06

4C086ZC06

4C086ZC39

4C086ZC39

4C086ZC55

4C086ZC55

【請求項の数】

[Number of Claims]

40

40

【出願形態】

[Form of Application]

OL

OL

【全頁数】

[Number of Pages in Document]

47

47

Filing

【審査請求】

[Request for Examination]

有

*

(21)【出願番号】

(21) [Application Number]

特願 2002-371663(P2002-371663)

Japan Patent Application 2002-371663 (P2002-371663)

(22)【出願日】

(22) [Application Date]

2002-12-24

2002-12-24

Parties**Applicants**

(71)【出願人】

(71) [Applicant]

【識別番号】

[Identification Number]

593141953

593141953

【氏名又は名称】

[Name]

ファイザー・インク

PFIZER CORPORATION (DB 00-132-5919)

【住所又は居所】

[Address]

アメリカ合衆国・ニューヨーク州・ニューヨーク・イ
ースト・42nd・ストリート・235

United States of America *New York *New York *yeast
*42nd Street *235

Inventors

(72)【発明者】

【氏名】

チェン, ユーピン・リャン

【住所又は居所】

アメリカ合衆国コネチカット州06385, ウォータ
ーフォード, ウォータービュー・ドライブ 8

(72) [Inventor]

[Name]

chain ,Jo pin * [ryan]

[Address]

United States of America Connecticut
06385, Waterford ,water view *drive 8

Agents

(74)【代理人】

【識別番号】

100089705

【弁理士】

【氏名又は名称】

社本 一夫

(74)【代理人】

【識別番号】

100076691

【弁理士】

【氏名又は名称】

増井 忠武

(74)【代理人】

【識別番号】

100075270

【弁理士】

【氏名又は名称】

小林 泰

(74)【代理人】

【識別番号】

100080137

【弁理士】

【氏名又は名称】

千葉 昭男

(74)【代理人】

【識別番号】

(74) [Attorney(s) Representing All Applicants]

[Identification Number]

100089705

[Patent Attorney]

[Name]

Shamoto Kazuo

(74) [Attorney(s) Representing All Applicants]

[Identification Number]

100076691

[Patent Attorney]

[Name]

Masui Chuji

(74) [Attorney(s) Representing All Applicants]

[Identification Number]

100075270

[Patent Attorney]

[Name]

Kobayashi *

(74) [Attorney(s) Representing All Applicants]

[Identification Number]

100080137

[Patent Attorney]

[Name]

Chiba Akio

(74) [Attorney(s) Representing All Applicants]

[Identification Number]

100096013

【弁理士】

【氏名又は名称】

富田 博行

(74)【代理人】

【識別番号】

100075236

【弁理士】

【氏名又は名称】

栗田 忠彦

Abstract

【課題】

アルツハイマー病及び肥満症に有用なコルチコトロピン放出因子(ホルモン)CRF(CRH)アンタゴニストの提供。

【解決手段】

下記式Iを有する置換6, 6-ヘテロ二環式誘導体それらを含む含有する医薬組成物であり、例えば、8-(1-エチルプロポキシ)-6-メチル-4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド[2, 3b]ピラジン-2-オン等がある。

[式中AはN又はCR7、BはNR1R2、CR1R2R10、OCR1R2R10等を、GはN又はCR4を、KはO、S、C=OCR6R12、NR5等を、D、EはC=O、S、O、CR4R6、NR8等を示す。]

【選択図】

なし

Claims

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式

[式中、破線は任意の二重結合を表わし；

Aは窒素またはCR7であり；

Bは、-NR1R2、-CR1R2R10、-C(=CR2R11)R1、-NHC(R1R2R10、-OCR1R2R10、-SCR1R2R10、-CR2R10NHR1、-CR2R10OR1、-CR2R10SR1または-COR2)であり；

Gは、窒素若しくはCR4であり且つそれが結合

100096013

[Patent Attorney]

[Name]

Tomita Hiroyuki

(74) [Attorney(s) Representing All Applicants]

[Identification Number]

100075236

[Patent Attorney]

[Name]

Kurita Tadahiko

[Problems to be Solved by the Invention]

In Alzheimer's disease and obesity offer of useful corticotropin releasing factor (hormone) CRF (CRH) antagonist.

[Means to Solve the Problems]

Substitution 6 which possesses below-mentioned Formula I and 6-hetero bicyclic derivative with pharmaceutical composition which contains those, for example 8-(1-ethyl propoxy)-6-methyl-4-(2, 4 and 6-trimethyl phenyl)-3 and 4-di hydro-1H- pyrido there is a [2 and 3 b] pyrazine-2-on etc.

[As for A in Formula as for N or CR7, B NR1R2, CR1R2R10, OCR1R2R10 etc, as for G N or CR4, as for K the O, S, C=OCR6R12, NR5 etc, as for D, E C=O, S, O, CR4R6, NR8 etc is shown.]

[Selected Drawing]

none

[Claim (s)]

[Claim 1]

Formula

In Formula, as for dashed line double bond of option displaying;

As for A with nitrogen or CR7;

As for B, -NR1R2, -CR1R2R10, -C(=CR2R11)R1, -NHC(R1R2R10, -OCR1R2R10, -SCR1R2R10, -CR2R10NHR1, -CR2R10OR1, -CR2R10SR1 or with -COR2);

G single bond having done and vis-a-vis all atom which that

している全ての原子に対して単結合しているかまたはGは炭素であり且つKに対して二重結合している;

Kは、GまたはEに対して二重結合している場合、窒素若しくはCR6 であり、または両方の隣接する環原子に対して単結合している場合、Kは、酸素、硫黄、C=O、C=S、CR6R12 若しくはNR8 であり、またはKは2原子スペーサーであり、この場合、そのスペーサーの2個の環原子の一方は酸素、窒素、硫黄、C=O、C=S、CR6R12、NR6またはCR6 であり、そしてもう一方はCR6R12 またはCR9 であり;

DおよびEは、それぞれ独立して、両方の隣接する環原子に対して単結合している場合、C=O、C=S、硫黄、酸素、CR4R6 若しくはNR8 であり、またはそれが隣接する環原子に対して二重結合している場合、窒素若しくはCR4 であり;

D、E、KおよびGを含有する6員または7員環は、1~3個の二重結合、酸素、窒素および硫黄より選択される0~2個のヘテロ原子、および0~2個のC=O基またはC=S基を含有してよく、この場合、このような基の炭素原子は環の一部分であり、そして酸素原子および硫黄原子は環上の置換基であり;

R1 は、C(1)-C(6)アルキルであって、場合により、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、C(1)-C(4)アルコキシ、CF(3)、-C(=O)(C(1)-C(4)アルキル)、-C(=O)-O-(C(1)-C(4)アルキル)、-OC(=O)(C(1)-C(4)アルキル)、-OC(=O)N(C(1)-C(4)アルキル)(C(1)-C(2)アルキル)、-NHCO(C(1)-C(4)アルキル)、-COOH、-COO(C(1)-C(4)アルキル)、-CONH(C(1)-C(4)アルキル)、-CON(C(1)-C(4)アルキル)(C(1)-C(2)アルキル)、-S(C(1)-C(4)アルキル)、-CN、-NO(2)、-SO(C(1)-C(4)アルキル)、-SO(2)(C(1)-C(4)アルキル)、-SO(2)NH(C(1)-C(4)アルキル)および-SO(2)N(C(1)-C(4)アルキル)(C(1)-C(2)アルキル)より独立して選択される1個または2個の置換基で置換されているものであり、ここにおいて、前述の基R1 中のC(1)-C(4)アルキル基はそれぞれ、場合により、1個または2個の二重結合または三重結合を含有してよく;

R2 は、C(1)-C(12)アルキルであって、場合により、1~3個の二重結合または三重結合を含有してよいもので、アリールまたは(C(1)-C(4)アルキレン)アリールであって、そのアリールおよびその(C(1)-C(4)アルキレン)アリールのアリール残基が、フェニル、ナフチル、チエニ

hasconnected with nitrogen, or or CR4 as for G double bond having done vis-a-vis and K with carbon ;;

As for K, when double bond it has done vis-a-vis G or E, when with nitrogen or CR6, or vis-a-vis ring atom which both is adjacent single bond it has done, as for K, with oxygen, sulfur, C=O, C=S, CR6R12 or NR8, or as for K with 2 atom spacer, in case of this, As for one side of ring atom of 2 of spacer with oxygen, nitrogen, sulfur, C=O, C=S, CR6R12, NR6 or CR6, and asfor another with CR6R12 or CR9;

As for D and E, becoming independent respectively, when single bond it has done vis-a-vis ring atom where both is adjacent, when with C=O, C=S, sulfur, oxygen, CR4R6 or NR8, or vis-a-vis ring atom which that is adjacent double bond it has done, with nitrogen or the CR4;

6-member or 7-member ring where D, E, K and G are contained the heteroatom, of 0-2 it is selected and may contain C=O group 0-2 or C=S basis from double bond, oxygen, nitrogen and sulfur of 1-3, in case of this, asfor carbon atom of basis a this way with portion of ring, and asfor oxygen atom and sulfur atom with substituent with respect to ring;

C(1)-C(4) alkyl, -OC(=O)(C(1)-C(4) alkyl), -OC(=O)N(C(1)-C(4) alkyl)(C(1)-C(2) alkyl), -NHCO(C(1)-C(4) alkyl), -COOH, -COO(C(1)-C(4) alkyl), -CONH(C(1)-C(4) alkyl), -CON(C(1)-C(4) alkyl)(C(1)-C(2) alkyl), -S(C(1)-C(4) alkyl), -CN, -NO(2), -SO(C(1)-C(4) alkyl), -SO(2)(C(1)-C(4) alkyl), -SO(2)NH(C(1)-C(4) alkyl) and -SO(2)N(C(1)-C(4) alkyl)(C(1)-C(2) alkyl) from becoming independent, being something which is substituted with substituent of 1 or 2 which is selected, C in aforementioned Group R1 1(1)-C(4) alkyl group respectively at this point, to be possible from when, to contain double bond or triple bond of 1 or 2 ;; As for R1, C(1)-C with (6) alkyl, from when, hydroxy, fluoro, chloro, bromo, iodo, C(1)-C(4) alkoxy, CF(3), -C(=O)(C(1)-C(4) alkyl), -C(=O)-O-

As for R2, C(1)-C with (12) alkyl, from when, those which are possible to contain double bond or triple bond 1-3; with aryl or C(1)-C(4) alkylene) aryl, aryl residue of aryl and its (C(1)-C(4) alkylene) aryl, from phenyl, naphthyl, thienyl, benzo thienyl, pyridyl, quinolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, imidazolyl, furanyl, benzofuranyl, benzo

ル、ベンゾチエニル、ビリジル、キノリル、ピラジニル、ピリミジニル、イミダゾリル、フラニル、ペンゾフランニル、ベンゾチアゾリル、インチアゾリル、ピラゾリル、ピロリル、インドリル、ピロロビリジル、オキサゾリルおよびベンズオキサゾリルより選択されるもの；C(3)－C(8)シクロアルキルまたはC(1)－C(6)アルキレン(C(3)－C(8)シクロアルキル)であって、そのシクロアルキルおよびそのC(1)－C(6)アルキレン(C(3)－C(8)シクロアルキル)の5～8員シクロアルキル残基の炭素原子の1個または2個は、場合によりおよび独立して、酸素若しくは硫黄原子またはNZ(式中、Zは、水素、C(1)－C(4)アルキルまたはベンジルである)で置換されているよいものであり、そしてここにおいて、前述の基R2はそれぞれ、場合により、クロロ、フルオロ、ヒドロキシおよびC(1)－C(4)アルキルより独立して選択される1～3個の置換基で、またはC(1)－C(6)アルコキシ、－OC(=O)(C(1)－C(6)アルキル)、－OC(=O)N(C(1)－C(4)アルキル)(C(1)－C(2)アルキル)、－S(C(1)－C(6)アルキル)、アミノ、－NH(C(1)－C(2)アルキル)、－N(C(1)－C(2)アルキル)(C(1)－C(4)アルキル)、－N(C(1)－C(4)アルキル)－CO－(C(1)－C(4)アルキル)、－NHCO(C(1)－C(4)アルキル)、－COOH、－COOC(C(1)－C(4)アルキル)、－CONH(C(1)－C(4)アルキル)、－CON(C(1)－C(4)アルキル)(C(1)－C(2)アルキル)、－SH、－CN、－NO(2)、－SO(C(1)－C(4)アルキル)、－SO(2)(C(1)－C(4)アルキル)、－SO(2)NH(C(1)－C(4)アルキル)および－SO(2)N(C(1)－C(4)アルキル)(C(1)－C(2)アルキル)より選択される1個の置換基で置換されているよく；

－NR1R2 または－CR1R2R10 は、飽和した3～8員環より選択される環を形成してよく、それらの5～8員環は、場合により、1個または2個の二重結合を含有してよく、そしてここにおいて、このような5～8員環の環炭素原子の1個または2個は、場合によりおよび独立して、酸素若しくは硫黄原子またはNZ(式中、Zは、水素、ベンジルまたはC(1)－C(4)アルキルである)で置換されているよく；

R3 は、水素、C(1)－C(4)アルキル、－O(C(1)－C(4)アルキル)、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、－S(C(1)－C(4)アルキル)または－SO(2)(C(1)－C(4)アルキル)であり；

R8、R9 およびR12 は、それぞれ独立して、水素およびC(1)－C(2)アルキルより選択され；

炭素原子に対して結合しているR4 およびR6 は、それぞれ独立して、水素およびC(1)－C(6)アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒド

thiazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, indolyl, pyrrolopyridyl, oxazolyl and the benz oxazolyl those which are selected; C (3) -C with (8) cycloalkyl or (C (1) -C (6) alkylene) (C (3) -C (8) cycloalkyl), 5 - 8 -member cycloalkyl residue asfor 1 or 2 of carbon atom of cycloalkyl and its (C (1) -C (6) alkylene) (C (3) -C (8) cycloalkyl), and becoming independent from when, with oxygen or sulfur atom or with optionally substituted ones, as for aforementioned Group R 2 respectively with NZ (In Formula, Z hydrogen, C (1) -C is (4) alkyl or the benzyl .) and at this point, from when, chloro, fluoro, hydroxy and C (1) -C becoming independent from (4) alkyl, with substituent 1 - 3 it is selected, or C (1) -C (6) alkoxy, - OC (=O) (C (1) -C (6) alkyl), -OC (=O) N (C (1) -C (4) alkyl) (C (1) -C (2) alkyl), -S (C (1) -C (6) alkyl), amino, - NH (C (1) -C (2) alkyl), -N (C (1) -C (2) alkyl) (C (1) -C (4) alkyl), -N (C (1) -C (4) alkyl) -CO- (C (1) -C (4) alkyl), -NHCO (C (1) -C (4) alkyl), -COOH, - COO (C (1) -C (4) alkyl), -CONH (C (1) -C (4) alkyl), To be possible -CON (C (1) -C (4) alkyl) (C (1) -C (2) alkyl), -SH, - CN, - NO (2), -SO (C (1) -C (4) alkyl), -SO (2) (C (1) -C (4) alkyl), -SO (2) NH (C (1) -C (4) alkyl) and -SO (2) N (C (1) -C (4) alkyl) (C (1) -C (2) alkyl) from to besubstituted with substituent of 1 it is selected,;

-NR1R2 or -CR1R2R10 may form ring which is selected from 3 - 8 -member ring where saturated it does, those 5 - 8 -member ring, from when, may contain double bond of 1 or 2, 5 - 8 -member ring a this way and at this point, asfor 1 or 2 of ring carbon atom, and becoming independent from when, To be possible with oxygen or sulfur atom or to be substituted with NZ2 (In Formula, Z2 hydrogen, benzyl or C (1) -C is (4) alkyl .);

As for R3, hydrogen, C (1) -C (4) alkyl, - O (C (1) -C (4) alkyl), chloro, fluoro, bromo, iodo, - S (C (1) -C (4) alkyl) or -SO with (2) (C (1) -C (4) alkyl);

R8, R9 and R12, becoming independent respectively, hydrogen and C (1) -C are selected from (2) alkyl,;

R4 and R6 which have been connected vis-a-vis carbon atom to be selected, becoming independent respectively, hydrogen and the C (1) -C (6) alkyl, fluoro, chloro, bromo, iodo,

ロキシ、ヒドロキシ(C(1)-C(2)アルキル)、トリフルオロメチル、シアノ、アミノ、ニトロ、-O(C(1)-C(4)アルキル)、-N(C(1)-C(4)アルキル)(C(1)-C(2)アルキル)、-CH(2)SCH(3)、-S(C(1)-C(4)アルキル)、-CO(C(1)-C(4)アルキル)、-C(=O)Hまたは-C(=O)O(C(1)-C(4)アルキル)より選択され、ここにおいて、前述の基R4 およびR6 中のC(1)-C(2)アルキル残基はそれぞれ、場合により、1個の二重結合または三重結合を含有してよく、そして窒素原子に対して結合している場合のR6 は、水素およびC(1)-C(4)アルキルより選択され；

R5 は、置換フェニル、ナフチル、ピリジルまたはピリミジルであり、ここにおいて、前述の基R5 はそれぞれ、2~4個の置換基R13 で置換されていて、それら置換基の最大3個までは、クロロ、C(1)-C(6)アルキル、-O(C(1)-C(6)アルキル)および-C(1)-C(6)アルキレン)O(C(1)-C(6)アルキル)より独立して選択されることができ、そしてそれら置換基の1個は、フロモ、ヨード、ホルミル、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、-NH(C(1)-C(4)アルキル)、-N(C(1)-C(2)アルキル)(C(1)-C(6)アルキル)、-C(=O)O(C(1)-C(4)アルキル)、-C(=O)(C(1)-C(4)アルキル)、-COOH、-SO(2)NH(C(1)-C(4)アルキル)、-SO(2)N(C(1)-C(2)アルキル)(C(1)-C(4)アルキル)、-SO(2)NH(C(1)-C(2)アルキル)(C(1)-C(4)アルキル)、-C(0)-C(1)アルキレン)-S-C(1)-C(2)アルキル)、-C(0)-C(1)アルキレン)-SO-C(1)-C(2)アルキル)、-C(0)-C(1)アルキレン) becoming independent -SO(2)-C(1)-C(2)アルキル) and -C(1)-C(4)アルキレン) from -OH, to be selected, it to be possible And C in aforementioned Group R 5 (1)-C(4)アルキル residue and C(1)-C(6)アルキル residue respectively, becoming independent from fluoro, hydroxy, amino, methylamino, dimethylamino and acetyl, to be possible to be substituted with substitution of 1 or 2 which is selected,;

R7 は、水素、メチル、ハロ(例えば、クロロ、フルオロ、ヨードまたはフロモ)、ヒドロキシ、メトキシ、-C(=O)(C(1)-C(2)アルキル)、-C(=O)O(C(1)-C(2)アルキル)、ヒドロキシメチル、トリフルオロメチルまたはホルミルであり；

R10 は、水素、ヒドロキシ、メトキシまたはフルオロであり；そして

R11 は、水素またはC(1)-C(4)アルキルであり；

但し、式1のD、E、KおよびGを含有する環には、互いに隣接する2個の二重結合は存在でき

hydroxy, hydroxy (C (1) -C (2) alkyl), trifluoromethyl, cyano, amino, nitro, -O (C (1) -C (4) alkyl), -N (C (1) -C (4) alkyl) (C (1) -C (2) alkyl), -CH (2) SCH (3), -S (C (1) -C (4) alkyl), -CO (C (1) -C (4) alkyl), -C (=O) H or -C (=O) O (C (1) -C (4) alkyl) from, at this point, Aforementioned Group R 4 and C in R6 (1) -C as for(2) alkyl residue R6 when respectively, it has connected from when,vis-a-vis to be possible to contain double bond or triple bond of 1; and nitrogen atom the hydrogen and C (1) -C is selected from (4) alkyl ;;

As for R5, with substituted phenyl, naphthyl, pyridyl or pyrimidyl, as for theaforementioned Group R 5 respectively, being substituted with substituent R13 2-4, it to be possible to maximum 3 of those substituent at this point, chloro, C (1) -C (6) alkyl, -O (C (1) -C (6) alkyl) and -C (1) -C (6) alkylene) O (C (1) -C (6) alkyl) from to becomeindependent and to be selected and as for 1 of those substituent, bromo, iodo, formyl, cyano, trifluoromethyl, nitro, amino, -NH (C (1) -C (4) alkyl), -N (C (1) -C (2) alkyl) (C (1) -C (6) alkyl), -C (=O) O (C (1) -C (4) alkyl), -C (=O) (C (1) -C (4) alkyl), -COOH, -SO (2) NH (C (1) -C (4) alkyl), -SO (2) N (C (1) -C (2) alkyl) (C (1) -C (4) alkyl), -SO (2) NH (C (1) -C (2) alkyl) (C (1) -C (4) alkyl), -C (0) -C (1) alkylene) -S-C (1) -C (2) alkyl), -C (0) -C (1) alkylene) -SO-C (1) -C (2) alkyl), -C (0) -C (1) alkylene) becoming independent -SO (2) -C (1) -C (2) alkyl) and -C (1) -C (4) alkylene) from -OH, to be selected, it to be possible And C in aforementioned Group R 5 (1) -C (4) alkyl residue and C (1) -C (6) alkyl residue respectively, becoming independent from fluoro, hydroxy, amino, methylamino, dimethylamino and acetyl, to be possible to be substituted withsubstitution of 1 or 2 which is selected,;

As for R7, hydrogen, methyl, halo- (for example chloro, fluoro, iodo or bromo), hydroxy, methoxy, -C (=O) (C (1) -C (2) alkyl), -C (=O) O (C (1) -C (2) alkyl), with hydroxymethyl, trifluoromethyl or formyl ;

As for R10, with hydrogen, hydroxy, methoxy or fluoro ; and

As for R11, hydrogen or C (1) -C with (4) alkyl ;

However, in D, E, K of Formula 1 and ring which contains the G, as for double bond of 2 it is adjacent mutually with

ないという条件付きであり;

但し、(1)Bが-NR1R2であり、-NR1R2が環を形成しないかまたは窒素含有ヘテロアリール環を形成するときは、あるいは

(2)

Bが、-CR1R2R10であり、-CR1R2R10が環を形成しないかまたはアリールまたはヘテロアリール環を形成するときは、あるいは

(3)

Bが、-OCR1R2R10であり、CR1R2R10がアルキルであるときは、A、D、E、KおよびGを含む二環式核は下記 a,b または c:

(ここで、R7は水素、メチルまたはハロであり、R4またはR6は水素又はアルキルであり、R5はフェニル、ピリジルまたはピリミジルであり、R3は水素またはアルキルである)であり得ない。

しかし、式 I の化合物が、8-(1-エチルプロポキシ)-6-メチル-4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド[2, 3-b]ピラジン-2-オン;

8-(1-エチルプロポキシ)-6-メチル-4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド[2, 3-b]ピラジン;

8-(1-エチルプロポキシ)-1, 6-ジメチル-4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド[2, 3-b]ピラジン-2-オン;

8-(1-エチルプロポキシ)-1, 6-ジメチル-4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド[2, 3-b]ピラジン; またはこのような化合物の薬学的に許容しうる塩である場合を除く。

]]

を有する化合物およびこのような化合物の薬学的に許容しうる塩。

【請求項 2】

Bが、-NR1R2、-NHCHR1R2 または-OCR1R2であり、そしてR1が、C1-C6アルキルであって、場合により、1個のフルオロ基またはC1-C4アルコキシ基で置換されていてよく且つ場合により1個の二重結合または三重結合を含有してよいものであり;そしてR2が、C1-C4アルキルまたは-(C1-C2アルキル)-CO-(C1-C2アルキル)であって、場合により、1個の二重結合または三重結合を含有してよいもので

condition attachment that it cannot exist;

However, (1) B -NR1R2, when -NR1R2 does not form ring, or forming nitrogen-containing heteroaryl ring, or

(2)

When B, with -CR1R2R10, -CR1R2R10 it does not form ring, or forming aryl or heteroaryl ring, or

(3)

When B, with -OCR1R2R10, CR1R2R10 is alkyl, as for bicyclic core which contains A, D, E, K and G below-mentioned a, b or c:

You do not obtain with (Here, as for R7 with hydrogen, methyl or halo-, as for R4 or R6 with hydrogen or alkyl, as for R5 with the phenyl, pyridyl or pyrimidyl, as for R3 it is a hydrogen or a alkyl).

But, compound of Formula I, 8-(1-ethyl propoxy)-6-methyl-4-(2, 4 and 6-trimethyl phenyl)-3 and 4-di hydro-1H- pyrido [2 and 3-b] pyrazine -2-on;

8-(1-ethyl propoxy)-6-methyl-4-(2, 4 and 6-trimethyl phenyl)-1, 2, 3 and 4-tetrahydro pyrido [2 and 3-b] pyrazine;

8-(1-ethyl propoxy)-1 and 6-di methyl-4-(2, 4 and 6-trimethyl phenyl)-3 and 4-di hydro-1H- pyrido [2 and 3-b] pyrazine -2-on;

8-(1-ethyl propoxy)-1 and 6-di methyl-4-(2, 4 and 6-trimethyl phenyl)-1, 2, 3 and 4-tetrahydro pyrido case where it is a pharmacologically acceptable salt of compound a [2 and 3-b] pyrazine; or a this way is excluded.

]]

A compound and this, pharmacologically acceptable salt, of kind of compound which it possesses

[Claim 2]

B may be substituted, with -NR1R2, -NHCHR1R2 or -OCR1R2, and R1, with C1-C6alkyl, from when, with fluoro group or C1-C4alkoxy group of 1 and compared to when, being something which is possible to contain the double bond or triple bond of 1; And R2, C1-C4alkyl or -(C1-C2alkyl)-CO- with (C1-C2alkyl), from when, the compound, which is stated in Claim 1 which is something which is possible to contain double bond or triple bond of 1

ある請求項1に記載の化合物。

【請求項 3】

Bが、-CHR1R2、-NR1R2、-NHCHR1R2、-OCHR1R2または-SCHR1R2であり、そしてR1が、C1-C6 アルキルであって、場合により、1個の水酸基、シクロプロピルフルオロ基、CF3 基またはC1-C4 アルコキシ基で置換されていてよく且つ場合により1個の二重結合または三重結合を含有してよいものであり、そしてR2が、ベンジルまたはC1-C6 アルキルであって、場合により、1個の二重結合または三重結合を含有してよいものであり、ここにおいて、そのC1-C6 アルキルおよびそのベンジルのフェニル残基は、場合により、1個のフルオロ基、シクロプロピル基、水酸基、CF3 基、C1-C2 アルキル基、C1-C2 アルコキシ基またはクロロ基で置換されていてよい請求項1に記載の化合物。

【請求項 4】

Aが、N、CHまたはCCH3 である請求項1に記載の化合物。

【請求項 5】

Gが窒素である請求項1に記載の化合物。

【請求項 6】

Gが炭素であり、そしてD、E、KおよびGを含有する環がベンゾ環である請求項1に記載の化合物。

【請求項 7】

GがNであり、DがNH、NCH3 であり、そしてE---Kが、CH2-CH2、CH=CH、C(O)-CH2またはCH2-C(O)である請求項1に記載の化合物。

【請求項 8】

GがNであり、D---E---Kが、C(O)-O-CH2、CH2-O-CH2、C(O)-CH2-CH2、C(O)-CH2-H=CH、CH2-CH2-CH2-CH2、CH2-CH2-C(O)、CH=CH-C(O)、CH=CH-CH2、CH=CH-NHまたはCH=CH-NCH3 である請求項1に記載の化合物。

【請求項 9】

R3がメチルであり、そしてR4、R6、R8、R9およびR12 がそれぞれ水素である請求項1に記載の化合物。

【請求項 10】

[Claim 3]

B may be substituted, with -CHR1R2, -NR1R2, -NHCHR1R2, -OCHR1R2 or -SCHR1R2, and R1, with C1-C6alkyl, from when, with hydroxyl group, cyclopropyl fluoro group, CF3 reactors or C1- C4alkoxy group of 1 and compared to when, being something which is possible to contain the double bond or triple bond of 1; And R2, with benzyl or C1- C6alkyl, from when, being something which is possible to contain double bond or triple bond of 1, at this point, as for the phenyl residue of C1- C6alkyl and its benzyl, from when, compound, which with the fluoro group, cyclopropyl group, hydroxyl group, CF3 reactors, C1- C2alkyl group, C1- C2alkoxy group or chloro group of 1 is stated in optionally substituted Claim 1

[Claim 4]

A, compound, which is stated in Claim 1 which is a N, CH or a CCH3

[Claim 5]

compound, which is stated in Claim 1 where G is nitrogen

[Claim 6]

G being carbon, and compound, which is stated in Claim 1 where ring which contains D, E, K and G is benzo ring

[Claim 7]

G being N; D being NH, NCH3; and E---K, CH2- CH2, CH=CH, C(O)-CH2 or compound, which is stated in Claim 1 which is a CH2- C(O)

[Claim 8]

G being N; D---E---K, C(O)-O-CH2, CH2- O-CH2, C(O)-CH2-CH2, C(O)-CH=CH, CH2-CH2-CH2-, CH2-CH2- C(O), CH=CH- C(O), compound, which is stated in Claim 1 which is a CH=CH-CH2, CH=CH- NH or a CH=CH- NCH3

[Claim 9]

R3 being methyl, and compound, which is stated in Claim 1 where R4, R6, R8, R9 and R12 are hydrogen respectively

[Claim 10]

R5 が、二または三置換フェニルであり、ここにおいて、それら2個または3個の置換基は、C1-C4 アルキル、-O(C1-C4 アルキル)、-(C1-C4 アルキレン)-O-(C1-C4 アルキル)、CF₃、-OCF₃、-CHO、-(C1-C4 アルキレン)-OH、シアノ、クロロ、フルオロ、ブロモおよびヨードより独立して選択され、前述の(C1-C4)アルキル基はそれぞれ、場合により、1個の二重結合または三重結合を含有してよい請求項1に記載の化合物。

【請求項 11】

R3 が、メチル、エチル、クロロまたはメキシであり、そしてR4、R6、R8、R9 およびR12 が、それぞれ独立して、水素またはメチルである請求項1に記載の化合物。

【請求項 12】

R5 が、二または三置換フェニル、ピリジルまたはピリミジルであり、ここにおいて、それら2個または3個の置換基は、C1-C4 アルキル、-O(C1-C4 アルキル)、-(C1-C4 アルキレン)-O-(C1-C4 アルキル)、CF₃、-OCF₃、-CHO、-(C1-C4 アルキレン)-OH、シアノ、クロロ、フルオロ、ブロモおよびヨードより独立して選択され、前述の(C1-C4)アルキル基はそれぞれ、場合により、1個の二重結合または三重結合を含有してよい請求項1に記載の化合物。

【請求項 13】

Bが、-CHR₁R₂、-NHCHR₁R₂ または-OCHR₁R₂ であり、そしてBのCHR₁R₂ 基が、シクロペンタン環、テトラヒドロフラン環またはテトラヒドロチエニル環である請求項1に記載の化合物。

【請求項 14】

哺乳動物における、慢性関節リウマチおよび変形性関節症などの炎症性疾患、痛み、喘息、乾癬およびアレルギー、全般性不安障害、恐慌性障害、恐怖症、強迫性障害；心的外傷後ストレス障害；ストレスに誘発された睡眠障害；線維筋痛などの疼痛知覚；大うつ病、単一エピソードうつ病、再発性うつ病、小児虐待に誘発されたうつ病、月経前症候群に関連した気分障害および分娩後うつ病を含め、うつ病などの気分障害；気分変調；双極性障害；循環気質；慢性疲労症候群；ストレスに誘発された頭痛；癌；過敏腸症候群；クローン病；痙攣性結腸；術後腸閉塞；潰瘍；下痢；ストレスに誘発された発熱；ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染；アルツハイマー病、パーキンソン病およびハンティングトン病などの神経変性疾患；胃腸疾患；神経性食欲不振および

compound, which is stated in Claim 1 where R5, as for the forks with trisubstituted phenyl, those as for substituent of 2 or 3, C1- C4alkyl, -O (C1- C4alkyl), - (C1- C4alkylene) -O- (C1- C4alkyl), CF₃, -OCF₃, -CHO, - (C1- C4alkylene) becoming independent from -OH, cyano, chloro, fluoro, bromo and the iodo, is selected at this point, as for aforementioned (C1- C4) alkyl group respectively, from when, is possible to contain double bond or triple bond of 1

[Claim 11]

R3 becoming independent, with methyl, ethyl, chloro or methoxy, and the R4, R6, R8, R9 and R12, respectively, compound, which is stated in the Claim 1 which is a hydrogen or methyl

[Claim 12]

compound, which is stated in Claim 1 where R5, as for the forks with trisubstituted phenyl, pyridyl or pyrimidyl, those as for substituent of 2 or 3, C1- C4alkyl, -O (C1- C4alkyl), - (C1- C4alkylene) -O- (C1- C4alkyl), CF₃, -OCF₃, -CHO, - (C1- C4alkylene) becoming independent from -OH, cyano, chloro, fluoro, bromo and iodo, is selected at this point, as for the aforementioned (C1- C4) alkyl group respectively, from when, is possible to contain double bond or triple bond of 1

[Claim 13]

B, with -CHR₁R₂, -NHCHR₁R₂ or -OCHR₁R₂, and CHR₁R₂ group of B, the compound, which is stated in Claim 1 which is a cyclopentane ring, tetrahydrofuran ring or tetrahydro thieryl ring

[Claim 14]

In mammal, all chronic rheumatoid arthritis and osteoarthritis or other inflammatory disease, pain, asthma, psoriasis and allergy; characteristic anxiety disorder; panic disorder; phobia; sleep alteration; fiber muscle pain or other ache perception which is induced in stress disorder; stress aftercoercion characteristic disorder; heart external scratch; melancholia or other mood disorder; feeling modulation; bipolar disorder; circulating disposition which after mood disorder and the child birth which are related to melancholia and premenstrual syndrome which are induced in large depression, single episode depression, recurrent depression, small children abuse includes depression; heat emission; human immunodeficiency virus (HIV) infection; Alzheimer's disease, Parkinson's disease and hunting ton illness or other nerve degenerative illness; gastrointestinal disorder; neurological loss of appetite

大食症などの摂食障害; 出血性ストレス; 化学薬品依存および嗜癖(例えば、アルコール、ニコチン、コカイン、ヘロイン、ベンゾジアゼピンまたは他の薬物への依存); 薬物およびアルコール離脱症状; ストレスに誘発された精神病エピソード; 甲状腺機能正常な病的症候群; 抗下痢ホルモン(ADH)異常症候群; 肥満症; 不妊症; 頭部外傷; 脊髄外傷; 虚血性ニューロン損傷(例えば、大脳海馬虚血などの大脳虚血); 興奮毒性ニューロン損傷; てんかん; 発作; ストレスに誘発された免疫機能不全(例えば、バスタストレス症候群、ウシ輸送熱、ウマ発作性線維性痙攣、およびニワトリの閉込めによって誘発される機能不全、ヒツジの方向転換ストレスまたはイヌのヒト-動物相互関係に関連したストレス)を含めた免疫機能不全; 筋痙攣; 尿失禁; アルツハイマー型の老年痴呆; 多発脳梗塞性痴呆; 筋萎縮性側索硬化症; 高血圧症; 頻拍; うっ血性心不全; 骨粗鬆症; 早産; および低血糖症より選択される疾患の治療、予防または抑制のための医薬組成物であって、このような疾患の治療において有効である量の請求項1に記載の化合物、および薬学的に許容しうる担体を含む上記医薬組成物。

【請求項 15】

ヒト以外の哺乳動物における、慢性関節リウマチおよび変形性関節症などの炎症性疾患、痛み、喘息、乾癬およびアレルギー; 全般性不安障害; 恐慌性障害; 恐怖症; 強迫性障害; 心的外傷後ストレス障害; ストレスに誘発された睡眠障害; 線維筋痛などの疼痛知覚; だうつ病、単一エピソードうつ病、再発性うつ病、小児虐待に誘発されたうつ病、月経前症候群に関連した気分障害および分娩後うつ病を含めたうつ病などの気分障害; 気分変動; 双極性障害; 循環気質; 慢性疲労症候群; ストレスに誘発された頭痛; 症; 過敏腸症候群、クローン病; 痙攣性結腸; 術後腸閉塞; 潰瘍; 下痢; ストレスに誘発された発熱; ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染; アルツハイマー病、パーキンソン病およびハンティングトン病などの神経変性疾患; 胃腸疾患; 神経性食欲不振および大食症などの摂食障害; 出血性ストレス; 化学薬品依存および嗜癖(例えば、アル

and large food symptom or other feeding disorder; bleeding characteristic stress ;chemical dependence and * habit which are induced in headache ;cancer ; hypersensitive intestinal syndrome , Crohn's disease ;convulsion characteristic colon ;post-surgery bowel obstruction ;ulcer ;diarrhea ;stress which is induced in chronic fatigue syndrome ;stress (for example alcohol , nicotine , cocaine , [heroin] , dependence to benzodiazepine or other drug) ; psychosis episode ;thyroid functional normal pathological syndrome ; anti-diarrhea hormone (ADH) abnormality group which is induced in drug and alcohol separation disease ;stress ; obesity ;infertility ;head trauma ;spine external scratch ;ischaemic neuron damage (for example cerebrum hippocampus ischaemia or other cerebrum ischaemia) ; From senile dementia ; occurring frequently cerebral infarction characteristic dementia ;amyotrophic lateral sclerosis ;hypertension ;tachycardia ;congestive heart failure ;osteoporosis ;premature labor ; and the hypoglycemia of immune function failure ;muscle convulsion ;urinary incontinence ;Alzheimer type which includes immune function failure (for example pig stress syndrome , bovine transport heat, stress which is related to horse paroxysmal fiber characteristic spasm , and changing direction stress of functional failure , sheep which is induced with shutting in chicken or human - animal mutual relationship of dog) which is induced in the excitation toxicity neuron damage ;epilepsy ;seizure ;stress with treatment , prevention of disorder which is selected or the pharmaceutical composition for controlling, above-mentioned pharmaceutical composition , which includes the compound , and pharmacologically acceptable support which are stated in Claim 1 of quantity which is effective in treatment of disorder a this way

【Claim 15】

In mammal other than human , all chronic rheumatoid arthritis and osteoarthritis or other inflammatory disease , pain , asthma , psoriasis and the allergy ; characteristic anxiety disorder ;panic disorder ; phobia ; sleep alteration ; fiber muscle pain or other ache perception which is induced in stress disorder ;stress after coercion characteristic disorder ; heart external scratch ; melancholia or other mood disorder ; feeling modulation ;dipolar disorder ; circulating disposition which after mood disorder and childbirth which are related to melancholia and premenstrual syndrome which are induced in large depression , single episode depression , recurrent depression , small children abuse includes depression ; heat emission ;human immunodeficiency virus (HIV) infection ;Alzheimer's disease , Parkinson's disease and hunting ton illness or other nerve degenerative illness ;gastrointestinal disorder ;neurological loss of appetite and large food symptom or other feeding disorder ;bleeding characteristic

コール、ニコチン、コカイン、ヘロイン、ベンゾジアゼピンまたは他の薬物への依存); 薬物およびアルコール離脱症状; ストレスに誘発された精神病エピソード; 甲状腺機能正常な病的症候群; 抗下痢ホルモン(ADH)異常症候群; 肥満症; 不妊症; 頭部外傷; 脊髄外傷; 虚血性ニューロン損傷(例えば、大脳海馬虚血などの大脳虚血); 興奮毒性ニューロン損傷; てんかん; 発作; ストレスに誘発された免疫機能不全(例えば、ブタストレス症候群、ウシ輸送熱、ウマ発作性線維性攣縮、およびニフトリの閉込めによって誘発される機能不全、ヒツジの方向転換ストレスまたはイヌのヒト-動物相互関係に関連したストレス)を含めた免疫機能不全; 筋痙攣; 尿失禁; アルツハイマー型の老年痴呆; 多発脳梗塞性痙攣; 筋萎縮性側索硬化症; 高血圧症; 頻拍; うっ血性心不全; 骨粗鬆症; 早産; および低血糖症より選択される疾患の治療、予防または抑制の方法であって、前記治療を必要とする対象に対して、このような疾患を治療する場合に有効である量の請求項1に記載の化合物を投与することを含む上記方法。

【請求項 16】

Gが炭素であり、そしてD、E、KおよびGを含むする環がベンゾ環である請求項3に記載の化合物。

【請求項 17】

R3 がメチルである請求項16に記載の化合物。

【請求項 18】

R5 が、オルト位またはパラ位の二または三置換フェニルであり、ここにおいて、それら2個または3個の置換基は、C1-C4 アルキル、シクロプロピル、-O(C1-C4 アルキル)、-(C1-C4 アルキレン)-O-(C1-C4 アルキル)、CF3、OCF3、CHO、-(C1-C4 アルキレン)-OH、クロロ、フルオロ、ブロモおよびヨードより独立して選択され、前述のC1-C4 アルキル基はそれぞれ、場合により、1個の二重結合または三重結合を含有してよい請求項17に記載の化合物。

【請求項 19】

stress ; chemical dependence and * habit which are induced in headache ; cancer ; hypersensitive intestinal syndrome , Crohn's disease ; convulsion characteristic colon ; post-surgery bowel obstruction ; ulcer ; diarrhea ; stress which is induced in chronic fatigue syndrome ; stress (for example alcohol , nicotine , cocaine , [heroin] , dependence to benzodiazepine or other drug) ; psychosis episode ; thyroid functional normal pathological syndrome ; anti-diarrhea hormone (ADH) abnormality group which is induced in drug and alcohol separation disease ; stress ; obesity ; infertility ; head trauma ; spine external scratch ; ischaemic neuron damage (for example cerebrum hippocampus ischaemia or other cerebrum ischaemia) ; From senile dementia ; occurring frequently cerebral infarction characteristic dementia ; amyotrophic lateral sclerosis ; hypertension ; tachycardia ; congestive heart failure ; osteoporosis ; premature labor ; and the hypoglycemia of immune function failure ; muscle convulsion ; urinary incontinence ; Alzheimer type which includes immune function failure (for example pig stress syndrome , bovine transport heat , stress which it is related to horse paroxysmal fiber characteristic spasm , and changing direction stress of functional failure , sheep which is induced with shutting in chicken or human - animal mutual relationship of dog) which is induced in the excitation toxicity neuron damage ; epilepsy ; seizure ; stress with treatment , prevention of disorder which is selected or the method of control , vis-a-vis object which needs aforementioned treatment , When treatment it does disorder a this way above-mentioned method , which includes fact that compound which is stated in Claim 1 of quantity which is effective is prescribed

【Claim 16】

G being carbon , and compound , which is stated in Claim 3 where ring which contains D, E, K and G is benzo ring

【Claim 17】

compound , which is stated in Claim 16 where R3 is methyl

【Claim 18】

compound , which is stated in Claim 17 where R5, as for the forks of ortho position or para position with trisubstituted phenyl , those as for substituent of 2 or 3, C1- C4alkyl , cyclopropyl , -O (C1- C4alkyl) , -(C1- C4alkylene) -O- (C1- C4alkyl) , CF3, OCF3, CHO , -(C1- C4alkylene) becoming independent from -OH, chloro , fluoro , bromo and iodo , is selected at this point, as for aforementioned C1- C4alkyl group respectively, from when, is possible to contain double bond or triple bond of 1

【Claim 19】

R5 が、オルト位またはパラ位の二または三置換ピリジルであり、ここにおいて、それら2個または3個の置換基は、C1-C4 アルキル、シクロプロピル、-O(C1-C4 アルキル)、-(C1-C4 アルキレン)-O-(C1-C4 アルキル)、CF₃、OCF₃、CHO、-(C1-C4 アルキレン)-OH、クロロ、フルオロ、ブロモおよびヨードより独立して選択され、前述のC1-C4 アルキル基はそれぞれ、場合により、1個の二重結合または三重結合を含有してよい請求項17に記載の化合物。

【請求項 20】

GがNであり、D---E---KがC(C0-C1 アルキル)-O-(C0-C1 アルキル)(C0-C1 アルキル)である請求項3に記載の化合物。

【請求項 21】

GがNであり、D---E---KがCH₂-O-CH₂である請求項3に記載の化合物。

【請求項 22】

R3 がメチルである請求項21に記載の化合物。

【請求項 23】

R5 が、オルト位またはパラ位の二または三置換フェニルであり、ここにおいて、それら2個または3個の置換基は、C1-C4 アルキル、シクロプロピル、-O(C1-C4 アルキル)、-(C1-C4 アルキレン)-O-(C1-C4 アルキル)、CF₃、OCF₃、CHO、-(C1-C4 アルキレン)-OH、クロロ、フルオロ、ブロモおよびヨードより独立して選択され、前述のC1-C4 アルキル基はそれぞれ、場合により、1個の二重結合または三重結合を含有してよい請求項22に記載の化合物。

【請求項 24】

R5 が、オルト位またはパラ位の二または三置換ピリジルであり、ここにおいて、それら2個または3個の置換基は、C1-C4 アルキル、シクロプロピル、-O(C1-C4 アルキル)、-(C1-C4 アルキレン)-O-(C1-C4 アルキル)、CF₃、OCF₃、CHO、-(C1-C4 アルキレン)-OH、クロロ、フルオロ、ブロモおよびヨードより独立して選択され、前述のC1-C4 アルキル基はそれぞれ、場合により、1個の二重結合または三重結合を含有してよい請求項22に記載の化合物。

【請求項 25】

GがNであり、D---E---Kが、O-(C0-C1 アルキル)(C0-C1 アルキル)-C(C0-C1 アルキル)(C0-C1 アルキル)、S-(C0-C1 アルキル)(C0-C1 アルキル)-C(C0-C1 アルキル)(C0-C1 アルキル)またはN(C0-C1 アルキル)

compound, which is stated in Claim 17 where R5, as for the forks of ortho position or para position with trisubstituted pyridyl, those as for substituent of 2 or 3, C1-C4alkyl, cyclopropyl, -O (C1-C4alkyl), - (C1-C4alkylene) -O- (C1-C4alkyl), CF₃, OCF₃, CHO, - (C1-C4alkylene) becoming independent from -OH, chloro, fluoro, bromo and iodo, is selected at this point, as for aforementioned C1-C4alkyl group respectively, from when, is possible to contain double bond or triple bond of 1

【Claim 20】

G being N; D---E---K C (C0-C1alkyl) -O- C compound, which is stated in Claim 3 which is a (C0-C1alkyl) (C0-C1alkyl)

【Claim 21】

G being N; compound, which is stated in Claim 3 where D---E---K is CH₂-O-CH₂

【Claim 22】

compound, which is stated in Claim 21 where R3 is methyl

【Claim 23】

compound, which is stated in Claim 22 where R5, as for the forks of ortho position or para position with trisubstituted phenyl, those as for substituent of 2 or 3, C1-C4alkyl, cyclopropyl, -O (C1-C4alkyl), - (C1-C4alkylene) -O- (C1-C4alkyl), CF₃, OCF₃, CHO, - (C1-C4alkylene) becoming independent from -OH, chloro, fluoro, bromo and iodo, is selected at this point, as for aforementioned C1-C4alkyl group respectively, from when, is possible to contain double bond or triple bond of 1

【Claim 24】

compound, which is stated in Claim 22 where R5, as for the forks of ortho position or para position with trisubstituted pyridyl, those as for substituent of 2 or 3, C1-C4alkyl, cyclopropyl, -O (C1-C4alkyl), - (C1-C4alkylene) -O- (C1-C4alkyl), CF₃, OCF₃, CHO, - (C1-C4alkylene) becoming independent from -OH, chloro, fluoro, bromo and iodo, is selected at this point, as for aforementioned C1-C4alkyl group respectively, from when, is possible to contain double bond or triple bond of 1

【Claim 25】

G being N; D---E---K, O- C (C0-C1alkyl) (C0-C1alkyl) -C (C0-C1alkyl) (C0-C1alkyl), S- C (C0-C1alkyl) (C0-C1alkyl) -C (C0-C1alkyl) (C0-C1alkyl) or N (C0-C1alkyl) -C (C0-C1alkyl) (C0-C1alkyl) -C the compound, which is stated in Claim 3 which is a (C0-C1alkyl) (C0-

ル) - C(C0 - C1 アルキル)(C0 - C1 アルキル)
- C(C0 - C1 アルキル)(C0 - C1 アルキル)である
請求項31に記載の化合物。

【請求項 26】

GがNであり; D---E---Kが、O-CH₂-CH₂、O-CH=CH、S-CH₂-CH₂、S-CH=CHである
請求項31に記載の化合物。

【請求項 27】

R3 がメチルである請求項26に記載の化合物。

【請求項 28】

R5 が、オルト位またはパラ位の二または三置換フェニルであり、ここにおいて、それら2個または3個の置換基は、C1-C4 アルキル、シクロプロピル、-O(C1-C4 アルキル)、-(C1-C4 アルキレン)-O-(C1-C4 アルキル)、CF₃、OCF₃、CHO、-(C1-C4 アルキレン)-OH、クロロ、フルオロ、ブロモおよびヨードより独立して選択され、前述のC1-C4 アルキル基はそれぞれ、場合により、1個の二重結合または三重結合を含有してよい請求項27に記載の化合物。

【請求項 29】

R5 が、オルト位またはパラ位の二または三置換ピリジルであり、ここにおいて、それら2個または3個の置換基は、C1-C4 アルキル、シクロプロピル、-O(C1-C4 アルキル)、-(C1-C4 アルキレン)-O-(C1-C4 アルキル)、CF₃、OCF₃、CHO、-(C1-C4 アルキレン)-OH、クロロ、フルオロ、ブロモおよびヨードより独立して選択され、前述のC1-C4 アルキル基はそれぞれ、場合により、1個の二重結合または三重結合を含有してよい請求項27に記載の化合物。

【請求項 30】

GがNであり; D---E---Kが、NH-CH₂-CH₂、NMe-CH₂-CH₂-N-R5、NH-CH=CH-N-R5 または NCH₃-CH=CH-N-R5 である
請求項31に記載の化合物。

【請求項 31】

R3 がメチルである請求項30に記載の化合物。

【請求項 32】

R5 が、オルト位またはパラ位の二または三置換フェニルであり、ここにおいて、それら2個または3個の置換基は、C1-C4 アルキル、シクロプロピル、-O(C1-C4 アルキル)、-(C1-C4 アルキレン)-O-(C1-C4 アルキル)、CF₃、OCF₃、CHO、-(C1-C4 アルキレン)-OH、クロロ、フルオロ、ブロモおよびヨードより独立して選

C1alkyl)

[Claim 26]

G being N; D---E---K, compound, which is stated in Claim 3 which is a O- CH₂- CH₂, O- CH=CH, S- CH₂- CH₂, S- CH=CH

[Claim 27]

compound, which is stated in Claim 26 where R3 is methyl

[Claim 28]

compound, which is stated in Claim 27 where R5, as for the forks of ortho position or para position with trisubstituted phenyl, those as for substituent of 2 or 3, C1- C4alkyl, cyclopropyl, - O (C1- C4alkyl), - (C1- C4alkylene) -O- (C1- C4alkyl), CF₃, OCF₃, CHO, - (C1- C4alkylene) becoming independent from -OH, chloro, fluoro, bromo and iodo, is selected at this point, as for aforementioned C1- C4alkyl group respectively, from when, is possible to contain double bond or triple bond of 1

[Claim 29]

compound, which is stated in Claim 27 where R5, as for the forks of ortho position or para position with trisubstituted pyridyl, those as for substituent of 2 or 3, C1- C4alkyl, cyclopropyl, - O (C1- C4alkyl), - (C1- C4alkylene) -O- (C1- C4alkyl), CF₃, OCF₃, CHO, - (C1- C4alkylene) becoming independent from -OH, chloro, fluoro, bromo and iodo, is selected at this point, as for aforementioned C1- C4alkyl group respectively, from when, is possible to contain double bond or triple bond of 1

[Claim 30]

G being N; D---E---K, compound, which is stated in Claim 3 which is a NH- CH₂- CH₂, NMe- CH₂- CH₂- N- R5, NH- CH=CH- N- R5 or a NCH₃- CH=CH- N- R5

[Claim 31]

compound, which is stated in Claim 30 where R3 is methyl

[Claim 32]

compound, which is stated in Claim 31 where R5, as for the forks of ortho position or para position with trisubstituted phenyl, those as for substituent of 2 or 3, C1- C4alkyl, cyclopropyl, - O (C1- C4alkyl), - (C1- C4alkylene) -O- (C1- C4alkyl), CF₃, OCF₃, CHO, - (C1- C4alkylene) becoming independent from -OH, chloro, fluoro, bromo and iodo, is selected at this point, as for aforementioned C1-

択され、前述のC1-C4 アルキル基はそれぞれ、場合により、1個の二重結合または三重結合を含有してよい請求項31に記載の化合物。

[請求項 33]

R5 が、オルト位またはパラ位の二または三置換ピリジルであり、ここにおいて、それら2個または3個の置換基は、C1-C4 アルキル、シクロプロピル、-O(C1-C4 アルキル)、-(C1-C4 アルキレン)-O-(C1-C4 アルキル)、CF₃、OCF₃、CHO、-(C1-C4 アルキレン)-OH、クロロ、フルオロ、ブロモおよびヨードより独立して選択され、前述のC1-C4 アルキル基はそれぞれ、場合により、1個の二重結合または三重結合を含有してよい請求項31に記載の化合物。

[請求項 34]

GがNであり、D--E--Kが、N=C(C0-C1 アルキル)-C(=O)、N(C0-C1 アルキル)-C(=O)-C(C0-C1 アルキル)、C(=O)-N(C0-C1 アルキル)-C(=O)、C(C1)=N-C(=O)、C(C0-C1 アルキル)=N-C(=O)、CH₂CH₂C H₂、CH₂-CH₂-C(=O)、CH₂-N(C0-C1 アルキル)-C(=O)である請求項31に記載の化合物。

[請求項 35]

R3 がメチルである請求項34に記載の化合物。

[請求項 36]

R5 が、オルト位またはパラ位の二または三置換フェニルであり、ここにおいて、それら2個または3個の置換基は、C1-C4 アルキル、シクロプロピル、-O(C1-C4 アルキル)、-(C1-C4 アルキレン)-O-(C1-C4 アルキル)、CF₃、OCF₃、CHO、-(C1-C4 アルキレン)-OH、クロロ、フルオロ、ブロモおよびヨードより独立して選択され、前述のC1-C4 アルキル基はそれぞれ、場合により、1個の二重結合または三重結合を含有してよい請求項35に記載の化合物。

[請求項 37]

R5 が、オルト位またはパラ位の二または三置換ピリジルであり、ここにおいて、それら2個または3個の置換基は、C1-C4 アルキル、シクロプロピル、-O(C1-C4 アルキル)、-(C1-C4 アルキレン)-O-(C1-C4 アルキル)、CF₃、OCF₃、CHO、-(C1-C4 アルキレン)-OH、クロロ、フルオロ、ブロモおよびヨードより独立して選択され、前述のC1-C4 アルキル基はそれぞれ、場合により、1個の二重結合または三重結合を含有してよい請求項35に記載の化合物。

C4alkyl group respectively, from when, is possible to contain double bond or triple bond of 1

[Claim 33]

compound, which is stated in Claim 31 where R5, as for the forks of ortho position or para position with trisubstituted pyridyl, those as for substituent of 2 or 3, C1- C4alkyl, cyclopropyl, -O (C1- C4alkyl), - (C1- C4alkylene) -O- (C1- C4alkyl), CF₃, OCF₃, CHO, - (C1- C4alkylene) becoming independent from -OH, chloro, fluoro, bromo and iodo, is selected at this point, as for aforementioned C1- C4alkyl group respectively, from when, is possible to contain double bond or triple bond of 1

[Claim 34]

G being N,; D--E--K, N=C (C0- C1alkyl) -C (=O), the N (C0- C1alkyl) -C (=O) -C (C0- C1alkyl), C (=O) -N (C0- C1alkyl) -C (=O), the C (C1) =N- C (=O), C (C0- C1alkyl) =N- C (=O), CH₂CH₂CH₂, CH₂- CH₂- C (=O), CH₂- N (C0- C1alkyl) -C (=O) compound, which is stated in Claim 3 which is a (=O)

[Claim 35]

compound, which is stated in Claim 34 where R3 is methyl

[Claim 36]

compound, which is stated in Claim 35 where R5, as for the forks of ortho position or para position with trisubstituted phenyl, those as for substituent of 2 or 3, C1- C4alkyl, cyclopropyl, -O (C1- C4alkyl), - (C1- C4alkylene) -O- (C1- C4alkyl), CF₃, OCF₃, CHO, - (C1- C4alkylene) becoming independent from -OH, chloro, fluoro, bromo and iodo, is selected at this point, as for aforementioned C1- C4alkyl group respectively, from when, is possible to contain double bond or triple bond of 1

[Claim 37]

compound, which is stated in Claim 35 where R5, as for the forks of ortho position or para position with trisubstituted pyridyl, those as for substituent of 2 or 3, C1- C4alkyl, cyclopropyl, -O (C1- C4alkyl), - (C1- C4alkylene) -O- (C1- C4alkyl), CF₃, OCF₃, CHO, - (C1- C4alkylene) becoming independent from -OH, chloro, fluoro, bromo and iodo, is selected at this point, as for aforementioned C1- C4alkyl group respectively, from when, is possible to contain double bond or triple bond of 1

【請求項 38】

前記化合物が、

4-(ブチルエチルアミノ)-2, 6-ジメチル-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-5, 8-ジヒドロ-6H-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-7-オン;

8-(1-エチルプロポキシ)-6-メチル-4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド[2, 3-b]ピラジン-2-オン;

8-(1-エチルプロポキシ)-6-メチル-4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド[2, 3-b]ピラジン;

8-(1-エチルプロポキシ)-1, 6-ジメチル-4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド[2, 3-b]ピラジン-2-オン;

5-(1-エチルプロポキシ)-7-メチル-1-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3-オキサ-1, 8-ジアザナフタレン;

5-(1-エチルプロポキシ)-7-メチル-1-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-1, 2-ジヒドロ-3-オキサ-1, 8-ジアザナフタレン-4-オン;

8-(1-エチルプロポキシ)-1, 6-ジメチル-4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド[2, 3-b]ピラジン;

(1-エチルプロピル)-[2-メチル-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-キノリン-4-イル]-アミン

4-(1-エチルプロポキシ)-2-メチル-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-キノリン;

2-メチル-4-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-キノリン;

5-(1-エチルプロポキシ)-7-メチル-1-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-3, 4-ジヒドロ-1H-[1, 8]ナフチリジン-2-オン;

5-(1-エチルプロピルアミノ)-7-メチル-1-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-3, 4-ジヒドロ-1H-[1, 8]ナフチリジン-2-オン;

5-(1-エチルプロポキシ)-7-メチル-1-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2-オン;

4-(1-エチルプロポキシ)-2, 6-ジメチル-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-8H-プテリジン-7-オン;

[Claim 38]

Aforementioned compound,

4-(butyl ethylamino)-2 and 6-di methyl- 8-(2, 4 and 6-trimethyl phenyl)-5 and 8-di hydro- 6H- pyrido [2 and 3-d] pyrimidine-7-on;

8-(1-ethyl propoxy)-6-methyl-4-(2, 4 and 6-trimethyl phenyl)-3 and 4-di hydro-1H- pyrido [2 and 3-b] pyrazine-2-on;

8-(1-ethyl propoxy)-6-methyl-4-(2, 4 and 6-trimethyl phenyl)-1, 2, 3 and 4-tetrahydro pyrido [2 and 3-b] pyrazine;

8-(1-ethyl propoxy)-1 and 6-di methyl-4-(2, 4 and 6-trimethyl phenyl)-3 and 4-di hydro-1H- pyrido [2 and 3-b] pyrazine-2-on;

5-(1-ethyl propoxy)-7-methyl-1-(2, 4 and 6-trimethyl phenyl)-1 and 4-di hydro-2H-3-oxa-1,8-di aza naphthalene;

5-(1-ethyl propoxy)-7-methyl-1-(2, 4 and 6-trimethyl phenyl)-1 and 2-di hydro-3-oxa-1,8-di aza naphthalene-4-on;

8-(1-ethyl propoxy)-1 and 6-di methyl-4-(2, 4 and 6-trimethyl phenyl)-1, 2, 3 and 4-tetrahydro pyrido [2 and 3-b] pyrazine;

(1-ethyl propyl)-[2-methyl-8-(2, 4 and 6-trimethyl phenyl)-quinoline-4-yl]-amine

4-(1-ethyl propoxy)-2-methyl-8-(2, 4 and 6-trimethyl phenyl)-quinoline;

2-methyl-4-(tetrahydrofuran-3-yl oxy)-8-(2, 4 and 6-trimethyl phenyl)-quinoline;

5-(1-ethyl propoxy)-7-methyl-1-(2, 4 and 6-trimethyl phenyl)-3 and 4-di hydro-1H-[1 and 8] naphthyridine-2-on;

5-(1-ethyl propyl amino)-7-methyl-1-(2, 4 and 6-trimethyl phenyl)-3 and 4-di hydro-1H-[1 and 8] naphthyridine-2-on;

5-(1-ethyl propoxy)-7-methyl-1-(2, 4 and 6-trimethyl phenyl)-3 and 4-di hydro-1H- pyrido [2 and 3-d] pyrimidine-2-on;

4-(1-ethyl propoxy)-2 and 6-di methyl-8-(2, 4 and 6-trimethyl phenyl)-8H- pteridine-7-on;

5-(1-エチルプロポキシ)-7-メチル-1-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 8]ナフチリジン;

8-(1-エチルプロポキシ)-2, 6-ジメチル-4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-4H-ピリド[2, 3-b]ピラジン-3-オン;

4-クロロ-5-(1-エチルプロポキシ)-7-メチル-1-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-1H-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2-オン; 5-(1-エチルプロポキシ)-7-メチル-1-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-1H-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオン;

1-(4-ブromo-2, 6-ジメチルフェニル)-5-(1-エチルプロポキシ)-7-メチル-1, 4-ジヒドロ-2H-3-オキサ-1, 8-ジアザナフタレン;

1-(4-クロロ-2, 6-ジメチルフェニル)-5-(1-エチルプロポキシ)-7-メチル-1, 4-ジヒドロ-2H-3-オキサ-1, 8-ジアザナフタレン;または

このような化合物の薬学的に許容しうる塩である請求項1に記載の化合物。

【請求項 39】

式

(式中、R3、R7およびR5は、請求項1で定義の通りであり、そしてTは、Cl、Br、IまたはOTfである)

を有する化合物。

【請求項 40】

8-(1-エチルプロポキシ)-6-メチル-4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド[2, 3-b]ピラジン-2-オン;

8-(1-エチルプロポキシ)-6-メチル-4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド[2, 3-b]ピラジン;

8-(1-エチルプロポキシ)-1, 6-ジメチル-4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド[2, 3-b]ピラジン-2-オン;

8-(1-エチルプロポキシ)-1, 6-ジメチル-4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド[2, 3-b]ピラジン;または

このような化合物の薬学的に許容しうる塩である請求項1に記載の化合物。

5-(1-ethyl propoxy)-7-methyl-1-(2, 4 and 6-trimethyl phenyl)-1, 2, 3 and 4-tetrahydro-[1 and 8] naphthyridine;

8-(1-ethyl propoxy)-2 and 6-di methyl-4-(2, 4 and 6-trimethyl phenyl)-4 H- pyrido [2 and 3-b] pyrazine -3-on;

4-chloro-5-(1-ethyl propoxy)-7-methyl-1-(2, 4 and 6-trimethyl phenyl)-1 H- pyrido [2 and 3-d] pyrimidine -2-on ;5-(1-ethyl propoxy)-7-methyl-1-(2, 4 and 6-trimethyl phenyl)-1 H- pyrido [2 and 3-d] pyrimidine -2,4-dion;

1-(4-bromo-2,6-di methylphenyl)-5-(1-ethyl propoxy)-7-methyl-1,4-di hydro-2H-3-oxa-1,8-di aza naphthalene;

1-(4-chloro-2,6-di methylphenyl)-5-(1-ethyl propoxy)-7-methyl-1,4-di hydro-2H-3-oxa-1,8-di aza naphthalene; or

compound, which is stated in Claim 1 which is a pharmacologically acceptable salt of compound a this way

[Claim 39]

Formula

(In Formula, as for R3, R7 and R5, with Claim 1 with asin definition, and as for T, it is a Cl, Br, I or a OTf.)

compound, which it possesses

[Claim 40]

8-(1-ethyl propoxy)-6-methyl-4-(2, 4 and 6-trimethyl phenyl)-3 and 4-di hydro-1H- pyrido [2 and 3-b] pyrazine-2-on;

8-(1-ethyl propoxy)-6-methyl-4-(2, 4 and 6-trimethyl phenyl)-1, 2, 3 and 4-tetrahydro pyrido [2 and 3-b] pyrazine;

8-(1-ethyl propoxy)-1 and 6-di methyl-4-(2, 4 and 6-trimethyl phenyl)-3 and 4-di hydro-1H- pyrido [2 and 3-b] pyrazine-2-on;

8-(1-ethyl propoxy)-1 and 6-di methyl-4-(2, 4 and 6-trimethyl phenyl)-1, 2, 3 and 4-tetrahydro pyrido [2 and 3-b] pyrazine; or

compound, which is stated in Claim 1 which is a pharmacologically acceptable salt of compound a this way

Specification

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、薬学的に活性な置換6, 6-ヘテロ二環式誘導体、それらを含有する医薬組成物およびそれらのコルチコトロピン放出因子アンタゴニスト活性を必要とする対象に対してそれらを投与する方法に関する。

【0002】

この件で請求の範囲に記載された置換複素環式誘導体は、コルチコトロピン放出因子(ホルモン)CRF(CRH)アンタゴニストとしての活性を示す。

【0003】

【従来の技術】

CRFアンタゴニストは、米国特許第4,605,642号および同第5,063,245号においてペプチドおよびピラジリノンに関してそれぞれ記載されている。

それらは、次においても論評されている。

米国を指定し、1995年6月6日出願のおよび1995年12月14日公開のPCT特許出願第PCT/IB95/00439号；米国を指定し、1995年5月18日出願のおよび1995年12月21日公開のPCT特許出願第PCT/IB95/00373号；1993年11月12日にPCTで出願され且つ1995年6月14日に米国国内段階に提出された米国特許出願第08/448,539号；1993年10月12日出願のおよび1995年4月20日公開のPCT特許出願第WO 95/10506号、および1993年11月26日にPCTで出願され且つ1995年7月24日に米国国内移行された米国特許出願第08/481,413号；1995年4月19日出願の米国特許出願第08/254,820号；1995年12月8日出願の米国予備特許出願第60/008,396号；および1995年11月8日出願の米国予備特許出願第60/006,333号。

前述の特許出願は全て、本明細書中にそのまま援用される。

【0004】

CRFアンタゴニストの重要性は、文献で、例えば、P. ブラック(Black), Scientific American SCIENCE & MEDICINE, 1995, 16-25頁；T. ロヴェンバーグ(Lovenberg)ら, Current Pharmaceutical Design, 1995, 1, 305-316；および

[Description of the Invention]

【0001】

[Technological Field of Invention]

this invention regards method which prescribes those active substitution6 and 6 -hetero bicyclic derivative , vis-a-vis object which needs pharmaceutical composition and those corticotropin releasing factor antagonist activity which contain those in pharmacological .

【0002】

Substitution heterocyclic derivative which with this case is stated in Claims shows activity as corticotropin releasing factor (hormone) CRF (CRH) antagonist .

【0003】

[Prior Art]

CRFantagonist is stated respectively in regard to peptide and [pirajirinin] in U. S. Patent No. 4, 605, 642 number and same No. 5, 063, 245 number.

Those are criticized in next.

U.S. Patent Application No. 08/448, 539 number where it appoints United States , 1995 June 6 day applications and PCT Patent Application PCT /IB95/00439 number of 1995 December 14 day releases; appoints United States , 1995 May 18 day applications and PCT Patent Application PCT /IB95/00373 number of 1995 December 21 day releases; in 1993 November 12 days is applied with PCT and and is submitted to United States domestic step in 1995 June 14 days; U.S. Patent Application No. 08/481, 413 number which 1993 October 12 day applications and is applied by PCT Patent Application WO 95/10506 number of 1995 April 20 day releases, and 1993 November 26 days with PCT and and United States domestic moves in 1995 July 24 days; U.S. Patent Application No. 08/254, 820 number of 1995 April 19 day applications; United States preparatory patent application 6th 0/008, 396 number of 1995 December 8 day applications; and United States preparatory patent application 6th 0/006, 333 number of 1995 November 8 day applications.

Aforementioned patent application is invoked that way in all , this specification .

【0004】

importance of CRFantagonist , with literature , for example P. black (Black) , Scientific American SCIENCE & MEDICINE , 1995, 16-25 page ; T. [rovenbaagn] (Lovenberg) and others , is stated with Current Pharmaceutical Design , 1995, 1, 305-316; and U. S. Patent No. 5, 063, 245 number which

上で論及されている米国特許第 5,063,245 号で記載されている。

CRFアンタゴニストが有する種々の活性についての最新の概略は、本明細書中に援用されてもいる。M. J. オウエンズ (Owens) ら、Pharm.Rev., 43 巻、425-473 頁(1991)で見出される。

これら二つのおよび他の文献で記載された研究に基づき、CRFアンタゴニストは、広範囲のストレス関連疾患、うつ病、大うつ病障害、単一エピソードうつ病、再発性うつ病、小児虐待に誘発されたうつ病、分娩後うつ病、気分変動、双極性障害および循環気質などの気分障害；慢性疲労症候群；神経性食欲不振および大食症などの摂食障害；全般性不安障害；恐怖性障害；恐怖症；強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、線維筋肉痛などの疼痛知覚；頭痛；胃腸疾患；出血性ストレス；潰瘍；ストレスに誘発された精神病エピソード；発熱；下痢；術後腸閉塞、結腸過敏症；過敏腸症候群；クローン病；炎症性結腸；慢性関節リウマチおよび変形性関節症などの炎症性疾患；痛み；喘息；乾癬；アレルギー；骨粗鬆症；早産；高血圧症、うつ血性心不全；睡眠障害；アルツハイマー病、アルツハイマー型の老年痴呆、多発脳梗塞性痴呆、パーキンソン病およびハンティングトン病などの神経変性疾患；頭部外傷；虚血性ニューロン損傷；興奮毒性ニューロン損傷；てんかん；発作；脊髄外傷；心理社会的な小児症；甲状腺機能正常な病的症候群；抗下痢ホルモン異常症候群；肥満症；化学薬品依存および嗜癖；薬物およびアルコール離脱症状；不妊症、癌；不妊症；筋痙攣；尿失禁；低血糖症、およびストレスに誘発された免疫機能不全、免疫抑制およびヒト免疫不全ウイルス感染を含めた免疫機能不全；およびヒトおよび動物のストレスに誘発された感染の治療において有効である。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の化合物は、CRH結合タンパク質の阻害剤であるとも考えられ、したがって、このようなタンパク質を阻害することによって影響されるまたは促進される疾患の治療において有用である。

ismentioned at on.

outline of recent concerning various activity which CRF antagonist has is invoked in this specification, M.J. [Owens] (Owens) and others, it is discovered with Pharm. rev., Vol.43, 425-473 page (1991).

These two and on basis of research which is stated with the other literature, as for CRF antagonist, after melancholia and childbirth which are induced in stress related disease, depression, large depression disorder, single episode depression, recurrent depression, small children abuse of broad range all the depression, feeling modulation, bipolar disorder and circulating disposition or other mood disorder; chronic fatigue syndrome; neurological loss of appetite and the large food symptom or other feeding disorder; characteristic anxiety disorder; panic disorder; phobia; stress disorder, fiber muscle pain or other ache perception after coercion characteristic disorder, heart external scratch; psychosis episode; heat emission; diarrhea; post-surgery bowel obstruction, colon hypersensitivity; hypersensitive intestinal syndrome; Crohn's disease; convulsion characteristic colon; chronic rheumatoid arthritis and the senile dementia, occurring frequently cerebral infarction characteristic dementia, Parkinson's disease and hunting ton illness or other nerve degenerative illness; head trauma; ischaemic neuron damage; excitation toxicity neuron damage; epilepsy; seizure; spine external scratch; psychological societal small human symptom which of osteoarthritis or other inflammatory disease; pain; asthma; psoriasis; allergy; osteoporosis; premature labor; hypertension, congestive heart failure; sleep alteration; Alzheimer's disease, Alzheimer type are induced in headache; gastrointestinal disorder; bleeding characteristic stress ulcer; stress; the thyroid functional normal pathological syndrome; anti-diarrhea hormone abnormality group; obesity; chemical dependence and *habit; It is effective in treatment of infection which is induced in the stress of immune function failure; and human and animal which include drug and alcohol separation disease; infertility, cancer, infertility; muscle convulsion; urinary incontinence; hypoglycemia, and immune function failure, immunosuppression and human immunodeficiency viral infection which are induced in stress.

【0005】

【Problems to be Solved by the Invention】

compound of this invention is inhibitor of CRH binding protein also to be thought, therefore, it can be influenced by fact that inhibition it does the protein in this way it is useful in treatment of disorder which can be promoted.

このような疾患の例は、アルツハイマー病および肥満症である。

[0006]

【課題を解決するための手段】

本発明は、式

[0007]

【化 4】

〔式中、破線は任意の二重結合を表わし；Aは窒素またはCR7であり；Bは、-NR1R2、-CR1R2R10、-C(=CR2R11)R1、-NHCR1R2R10、-OCR1R2R10、-SCR1R2R10、-CR2R10NHR1、-CR2R10OR1、-CR2R10SR1または-COR2であり；Gは、窒素若しくはCR4であり且つそれが結合している全ての原子に対して単結合しているかまたはGは炭素であり且つKに対して二重結合していて；Kは、GまたはEに対して二重結合している場合、窒素若しくはCR6であり、または両方の隣接する環原子に対して単結合している場合、Kは、酸素、硫黄、C=O、C=S、CR6R12若しくはNR8であり、またはKは2原子スペーサーであり、この場合、そのスペーサーの2個の環原子の一方は酸素、窒素、硫黄、C=O、C=S、CR6R12、NR6またはCR6であり、そしてもう一方はCR6R12またはCR9であり；DおよびEは、それぞれ独立して、両方の隣接する環原子に対して単結合している場合、C=O、C=S、硫黄、酸素、CR4R6若しくはNR8であり、またはそれが隣接する環原子に対して二重結合している場合、窒素若しくはCR4であり；D、E、KおよびGを含有する6員または7員環は、1～3個の二重結合、酸素、窒素および硫黄より選択される0～2個のヘテロ原子、および0～2個のC=O基またはC=S基を含有してよく、この場合、このような基の炭素原子は環の一部分であり、そして酸素原子および硫黄原子は環上の置換基であり；R1は、C1-C4アルキルであって、場合により、ドロキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、C1-C4アルコキシ、CF3、-C(=O)(C1-C4アルキル)、-C(=O)-O-(C1-C4アルキル)、-OC(=O)-O-(C1-C4アルキル)、-OC(=O)(C1-C4アルキル)(C1-C2アルキル)、-NHCO(C1-C4アルキル)、-COOH、-COO(C1-C4アルキル)、-CONH(C1-C4アルキル)、-CON(C1-C4アルキル)(C1-C2アルキル)、-S(C1-C4アルキル)、-CN、-NO2、-SO(C1-C4アルキル)、-SO2(C1-C4アルキル)、-SO2NH(C1-C4アルキル)および-SO2N(C1-C4アルキル)(C1-C2アルキル)より独立して選択

Example of disorder a this way is Alzheimer's disease and obesity .

[0006]

[Means to Solve the Problems]

As for this invention, formula

[0007]

[Chemical Formula 4]

In Formula, dashed line to display double bond of option and; as for A with nitrogen or CR7; as for B, -NR1R2, -CR1R2R10, -C(=CR2R11) R1, -NHCR1R2R10, -OCR1R2R10, -SCR1R2R10, -CR2R10NHR1, -CR2R10OR1, -CR2R10SR1 or; as for G, single bond having done with -COR2 and vis-a-vis all atom which has connected with nitrogen , or or the CR4 as for G double bond having done vis-a-vis and K with carbon ; As for K, when double bond it has done vis-a-vis G or E, when with nitrogen or CR6, or vis-a-vis ring atom which both is adjacent single bond it has done, as for K, with oxygen , sulfur , C=O, C=S, CR6R12 or NR8, or as for K with 2 atom spacer , in case of this , As for one side of ring atom of 2 of spacer with oxygen , nitrogen , sulfur , C=O, C=S, CR6R12, NR6 or CR6, and asfor another with CR6R12 or CR9; As for D and E, becoming independent respectively, when single bond it has done vis-a-vis ring atom where both is adjacent, when with C=O, C=S, sulfur , oxygen , CR4R6 or NR8, or vis-a-vis ring atom which that is adjacent double bond it has done, with nitrogen or the CR4; 6 -member or 7 -member ring where D, E, K and G are contained the heteroatom , of 0 - 2 it is selected and may contain C=O group 0 - 2 or C=S basis from double bond , oxygen , nitrogen and sulfur of 1 - 3, in case of this , asfor carbon atom of basis a this way with portion of ring, and asfor oxygen atom and sulfur atom with substituent with respect to ring; As for R1, with C1- C6alkyl , from when, hydroxy, fluoro , chloro , bromo , iodo , C1- C4alkoxy , CF3, - C(=O) (C1- C4alkyl) 2, -C(=O) -O- (C1- C4) alkyl , -OC(=O) (C1- C4alkyl) , -OC(=O) N (C1- C4alkyl) (C1- C2alkyl) , -NHCO (C1- C4alkyl) , -COOH, - COO (C1- C4alkyl) , -CONH (C1- C4alkyl) , -CON (C1- C4alkyl) (C1- C2alkyl) , -S (C1- C4alkyl) , -CN, -NO2 , -SO (C1- C4alkyl) , -SO2 (C1- C4alkyl) , -SO2NH (C1- C4alkyl) and -SO2N (C1- C4alkyl) (C1- C2alkyl) from becoming independent, being something which is substituted with substituent of 1 or 2 which is selected, the C1- C4alkyl group in aforementioned Group R1 respectively at this point, to be possible from when, to contain double bond or triple bond of 1 or 2 ; As for R2, with C1- C12alkyl , from when, those which are possible to contain double bond or triple bond 1 - 3; with aryl or (C1- C4alkylene) aryl , aryl residue of the aryl and its (C1- C4alkylene) aryl , from phenyl , naphthyl , thienyl , benzo thienyl , pyridyl , quinolyl , pyrazinyl , pyrimidinyl ,

される1個または2個の置換基で置換されているものであり、ここにおいて、前述の基R1中のC1-C4アルキル基はそれぞれ、場合により、1個または2個の二重結合または三重結合を含有してよく、R2は、C1-C12アルキル基であって、場合により、1-3個の二重結合または三重結合を含有してよいもの、アリールまたは(C1-C4アルキレン)アリールであって、そのアリールおよびその(C1-C4アルキレン)アリールのアリール残基が、フェニル、ナフチル、チエニル、ベンゾチエニル、ピリジル、キノリル、ピラジニル、ピリミジニル、イミダゾリル、フランニル、ベンゾフランニル、ベンゾチアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピロリル、インドリル、ピロピリジル、オキサゾリルおよびベンズオキサゾリルより選択されるもの、C3-C8シクロアルキルまたは(C1-C6アルキレン)(C3-C8シクロアルキル)であって、そのシクロアルキルおよびその(C1-C6アルキレン)(C3-C8シクロアルキル)の5-8員シクロアルキル残基の炭素原子の1個または2個は、場合によりおよび独立して、酸素若しくは硫黄原子でまたはN(Z)式中、Zは、水素、C1-C4アルキルまたはベンジルである)で置換されているよいものであり、そしてここにおいて、前述の基R2はそれぞれ、場合により、クロロ、フルオロ、ヒドロキシおよびC1-C4アルキルより独立して選択される1-3個の置換基で、またはC1-C6アルコキシ、-OC(=O)(C1-C6アルキル)、-OC(=O)N(C1-C4アルキル)(C1-C2アルキル)、-S(C1-C6アルキル)、アミノ、-NH(C1-C2アルキル)、-N(C1-C2アルキル)(C1-C4アルキル)、-N(C1-C4アルキル)-CO-(C1-C4アルキル)、-NHCO(C1-C4アルキル)、-COOH、-COO(C1-C4アルキル)、-CONH(C1-C4アルキル)、-CON(C1-C4アルキル)(C1-C4アルキル)、-SH、-CN、-NO2、-SO(C1-C4アルキル)、-SO2(C1-C4アルキル)、-SO2NH(C1-C4アルキル)および-SO2N(C1-C4アルキル)(C1-C2アルキル)より選択される1個の置換基で置換されているよく、-NR1R2または-CR1R2R10は、飽和した3-8員環より選択される環を形成してよく、それらの5-8員環は、場合により、1個または2個の二重結合を含有してよく、そしてここにおいて、このような5-8員環の環炭素原子の1個または2個は、場合によりおよび独立して、酸素若しくは硫黄原子でまたはN2Z(式中、Zは、水素、ベンジルまたはC1-C4アルキルである)で置換されているよく、R3は、水素、C1-C4アルキル、-O(C1-C4アルキル)、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、-S(C1-C4アルキル)または-SO2(C1-C4アルキル

imidazolyl, furanyl, benzofuranyl, benzo thiazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, indolyl, pyrrolo pyridyl, oxazolyl and benz oxazolyl those which areselected; With C3-C8cycloalkyl or (C1- C6alkylene) (C3- C8cycloalkyl), 5 - 8 - member cycloalkyl residue as for 1 or 2 of carbon atom of cycloalkyl and its (C1- C6alkylene) (C3- C8cycloalkyl), and becoming independent from when, with the oxygen or sulfur atom or with optionally substituted ones, as for aforementioned Group R 2 respectively with NZ (In Formula, Z is hydrogen, C1- C4alkyl or benzyl .) and at this point, from when, Becoming independent from chloro, fluoro, hydroxy and C1- C4alkyl, with substituent 1 - 3 itis selected, or C1- C6alkoxy, - OC (=O) (C1- C6alkyl), -OC (=O) N (C1- C4alkyl) (C1- C2alkyl), -S (C1- C6alkyl) ,amino, - NH (C1- C2alkyl), -N (C1- C2alkyl) (C1- C4alkyl), -N (C1- C4alkyl) -CO- (C1- C4alkyl), -NHCO (C1- C4alkyl), -COOH, - COO (C1- C4alkyl), -CONH (C1- C4alkyl), -CON (C1- C4alkyl) (C1- C2alkyl), -SH, - CN, - NO2, - SO (C1- C4alkyl), -SO2 (C1- C4alkyl), To be possible -SO2NH (C1- C4alkyl) and -SO2N (C1- C4alkyl) (C1- C2alkyl) from to be substituted with substituent of 1 it is selected.; -NR1R2 or -CR1R2R10 may form ring which is selected from 3 - 8 - member ring where saturated it does, those 5 - 8 - member ring, from when, may contain double bond of 1 or 2, 5 - 8 - member ring a this way and at this point, asfor 1 or 2 of ring carbon atom, and becoming independent from when, With oxygen or sulfur atom or with NZ2 (In Formula, Z2 is hydrogen, benzyl or C1- C4alkyl .) being substitutedwell; as for R3, hydrogen, C1- C4alkyl, - O (C1- C4alkyl), chloro, fluoro, bromo, iodo, - S (C1- C4alkyl) or -SO2 with the(C1- C4alkyl); as for R8, R9 and R12, becoming independent respectively, it is selected from hydrogen and C1- C2alkyl ; R4 and R6 which have been connected vis-a-vis carbon atom to be selected, becoming independent respectively, hydrogen, C1- C6alkyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, hydroxy, hydroxy (C1- C2alkyl), the trifluoromethyl, cyano, amino, nitro, - O (C1- C4alkyl), -N (C1- C4alkyl) (C1- C2alkyl), -CH2SCH3, -S (C1- C4alkyl), -CO (C1- C4alkyl), -C (=O) H or -C (=O) O (C1- C4alkyl) from, aforementioned Group R 4 and C1- C2alkyl residue in R6 respectively at this point, from when, R6 when it has connected vis-a-vis to be possible to contain double bond or triple bond of 1; and nitrogen atom is selected from hydrogen and (C1- C4) alkyl ; As for R5, with substituted phenyl, naphthyl, pyridyl or pyrimidyl, as for theaforementioned Group R 5 respectively, being substituted with substituent R13 2 - 4, it to be possible to maximum 3 of those substituent at this point, chloro, C1- C6alkyl, - O (C1- C6alkyl) and - (C1- C6alkylene) O (C1- C6alkyl) from to become independent and to be selectedand as for 1 of those substituent, bromo, iodo, formyl, cyano, trifluoromethyl, nitro, amino, - NH (C1- C4alkyl), -N (C1- C2alkyl) (C1- C6alkyl), -C (=O) O (C1- C4alkyl), -C (=O) (C1-

ル)であり;R8、R9およびR12は、それぞれ独立して、水素およびC1-C2アルキルより選択され;炭素原子に対して結合しているR4およびR6は、それぞれ独立して、水素、C1-C6アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシ、ヒドロキシ(C1-C2アルキル)、トリフルオロメチル、シアノ、アミノ、ニトロ、-O(C1-C4アルキル)、-N(C1-C4アルキル)(C1-C2アルキル)、-CH2SCH3、-S(C1-C4アルキル)、-CO(C1-C4アルキル)、-C(=O)Hまたは-C(=O)O(C1-C4アルキル)より選択され、ここにおいて、前述の基R4およびR6中のC1-C2アルキル残基はそれぞれ、場合により、1個の二重結合または三重結合を含有してよく;そして窒素原子に対して結合している場合のR6は、水素および(C1-C4)アルキルより選択され;R5は、置換フェニル、ナフチル、ピリジルまたはピリミジルであり、ここにおいて、前述の基R5はそれぞれ、2~4個の置換基R13で置換されていて、それら置換基の最大3個までは、クロロ、C1-C6アルキル、-O(C1-C6アルキル)および-(C1-C6アルキレン)O(C1-C6アルキル)より独立して選択されることができ、そしてそれら置換基の1個は、フロモ、ヨード、ホルミル、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、-NH(C1-C4アルキル)、-N(C1-C2アルキル)(C1-C6アルキル)、-C(=O)O(C1-C4アルキル)、-C(=O)(C1-C4アルキル)、-COOH、-SO2NH(C1-C4アルキル)、-SO2N(C1-C2アルキル)(C1-C4アルキル)、-SO2NH2、-NHSO2(C1-C4アルキル)、-(C0-C1アルキレン)-S-(C1-C2アルキル)、-(C0-C1アルキレン)-SO-(C1-C2アルキル)、-(C0-C1アルキレン)-SO2-(C1-C2アルキル)および(C1-C4アルキレン)-OHより独立して選択されることができ、そして前述の基R5中のC1-C4アルキル残基およびC1-C6アルキル残基はそれぞれ、フルオロ、ヒドロキシ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノおよびアセチルより独立して選択される1個または2個の置換で置換されていてよく;R7は、水素、メチル、ハロ(例えば、クロロ、フルオロ、ヨードまたはフロモ)、ヒドロキシ、メキシ、-C(=O)(C1-C2アルキル)、-C(=O)O(C1-C2アルキル)、ヒドロキシメチル、トリフルオロメチルまたはホルミルであり;R10は、水素、ヒドロキシ、メキシまたはフルオロであり;そしてR11は、水素またはC1-C4アルキルであり;但し、式IのD、E、KおよびGを含有する環には、互いに隣接する2個の二重結合は存在できないという条件付きであり;但し、(1)Bが-NR1R2であり、-NR1R2が環を形成しないかまたは窒素含有ヘテロアール環を形成す

C4alkyl), -COOH, -SO2NH (C1-C4alkyl), -SO2N (C1-C2alkyl) (C1-C4alkyl), -SO2NH2, -NHSO2 (C1-C4alkyl), - (C0-C1alkylene) -S- (C1-C2alkyl), - (C0-C1alkylene) -SO- (C1-C2alkyl), - (C0-C1alkylene) becoming independent -SO2- (C1-C2alkyl) and from (C1-C4alkylene) -OH, it is to be possible to be selected, and C1-C4alkyl residue and C1-C6alkyl residue in aforementioned Group R 5 respectively Becoming independent from fluoro, hydroxy, amino, methylamino, dimethylamino and acetyl, it is possible to be substituted with substitution of 1 or 2 which is selected; as for R7, hydrogen, methyl, halo- (for example chloro, fluoro, iodo or bromo), hydroxy, methoxy, -C(=O) (C1-C2alkyl), -C(=O) O (C1-C2alkyl), with hydroxymethyl, trifluoromethyl or formyl; as for R10, with hydrogen, hydroxy, methoxy or fluoro; and as for R11, with hydrogen or C1-C4alkyl; However, as for double bond of 2 it is adjacent mutually with condition attachment that; it cannot exist, however, (1) B -NR1R2 in the D, E, K of Formula I and ring which contains G, when -NR1R2 does not form ring, or forming nitrogen-containing heteroaryl ring, or

るときは、あるいは

(2)

Bが、-CR1R2R10であり、-CR1R2R10が環を形成しないかまたはアリールまたはヘテロアリール環を形成するときは、あるいは

(3)

Bが、-OCR1R2R10であり、CR1R2R10がアルキルであるときは、A、D、E、KおよびGを含む二環式核は下記a,bまたはc:

【0008】

【化5】

(ここで、R7は水素、メチルまたはハロであり、R4またはR6は水素又はアルキルであり、R5はフェニル、ピリジルまたはピリミジルであり、R3は水素またはアルキルである)であり得ない。

しかし、式1の化合物が、8-(1-エチルプロポキシ)-6-メチル-4-(2,4,6-トリメチルフェニル)-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b]ピラジン-2-オン; 8-(1-エチルプロポキシ)-6-メチル-4-(2,4,6-トリメチルフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン; 8-(1-エチルプロポキシ)-1,6-ジメチル-4-(2,4,6-トリメチルフェニル)-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b]ピラジン-2-オン; 8-(1-エチルプロポキシ)-1,6-ジメチル-4-(2,4,6-トリメチルフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン; またはこのような化合物の薬学的に許容しうる塩である場合を除く。

]

を有する化合物およびこのような化合物の薬学的に許容しうる塩に関する。

【0009】

式Iの更に具体的な実施態様の例は次であり、式中、Xは、酸素、硫黄またはNR8であり、ここにおいて、R8は上に定義の通りであり、破線はそれぞれ任意の二重結合を表わし、そして(R)nは0~4個の置換基を表わし、ここにおいて、このような置換基は式Iの定義で上に定義された通りである。

【0010】

【化6】

【0011】

【化7】

(2)

When B, with -CR1R2R10, -CR1R2R10 it does not form ring, or forming aryl or heteroaryl ring, or

(3)

When B, with -OCR1R2R10, CR1R2R10 is alkyl, as for bicyclic core which contains A, D, E, K and G below-mentioned a, b or c:

【0008】

[Chemical Formula 5]

You do not obtain with (Here, as for R7 with hydrogen, methyl or halo-, as for R4 or R6 with hydrogen or alkyl, as for R5 with the phenyl, pyridyl or pyrimidyl, as for R3 it is a hydrogen or a alkyl.).

But, compound of Formula I, 8-(1-ethyl propoxy)-6-methyl-4-(2,4 and 6-trimethyl phenyl)-3 and 4-di hydro-1H-pyrido the[2 and 3-b] pyrazine-2-on ;8-(1-ethyl propoxy)-6-methyl-4-(2,4 and 6-trimethyl phenyl)-1,2,3 and 4-tetrahydro pyrido [2 and 3-b] pyrazine ;8-(1-ethyl propoxy)-1 and 6-di methyl-4-(2,4 and 6-trimethyl phenyl)-3 and 4-di hydro-1H-pyrido [2 and 3-b] pyrazine-2-on ;8-(1-ethyl propoxy)-1 and 6-di methyl-4-(2,4 and 6-trimethyl phenyl)-1,2,3 and 4-tetrahydro pyrido excludes case where it is a pharmacologically acceptable salt of the compound a [2 and 3-b] pyrazine ; or a this way.

]

A compound and this, it regards pharmacologically acceptable salt of kind of compound which it possesses.

【0009】

Furthermore as for example of exemplary embodiment of Formula I being next, in Formula, as for X, with oxygen, sulfur or NR8, as for the R8 on with as in definition, as for dashed line to display double bond of respective option at this point, and (R) n to display substituent 0-4, at this point, substituent a this way is as in definition of Formula I defined on.

【0010】

[Chemical Formula 6]

【0011】

[Chemical Formula 7]

[0012]

[化 8]

[0013]

[化 9]

本発明の更に具体的な実施態様には、Bが-C HR1R2、-NR1R2、-NHCHR1R2、-OC HR1R2または-SCHR1R2であり、そしてR1が、C1-C6アルキルであって、場合により、1個のヒドロキシ基、フルオロ基、CF3基またはC1-C4アルコキシ基で置換されていてよく且つ場合により1個の二重結合または三重結合を含有してよいものであり、そしてR2がベンジルまたはC1-C6アルキルであって、場合により、1個の二重結合または三重結合を含有してよいものであり、ここにおいて、そのC1-C6アルキルおよびそのベンジルのフェニル残基は、場合により、1個のフルオロ基、ヒドロキシ基、CF3基、C1-C2アルキル基、C1-C2アルコキシ基またはクロロ基で置換されていてよい式Iを有する化合物が含まれる。

[0014]

本発明の他の更に具体的な実施態様には、Bが、飽和または不飽和の5員炭素環式環を形成するNR1R2またはCR1R2R10残基であるかまたはそれを含有し、ここにおいて、その環炭素原子の1個は、場合により、酸素原子または硫黄原子で置換されていてよい式Iを有する化合物が含まれる。

[0015]

本発明の他の更に具体的な実施態様には、R3がメチル、エチル、クロロまたはメキシであり、R4、R6、R8、R9およびR12が、それぞれ独立して、水素またはメチルであり、そしてR5が二または三置換フェニル、ピリジルまたはピリミジルであり、ここにおいて、それら置換基の最大3個までは、C1-C4アルキル、-O(C1-C4アルキル)および-(C1-C4アルキレン)-O-(C1-C4アルキル)より独立して選択されることができ、そしてそれら置換基の1個は、-(C0-C1アルキレン)-S-(C1-C2アルキル)、-(C0-C1アルキレン)-SO-(C1-C2アルキル)、-(C0-C1アルキレン)-SO2-(C1-C2アルキル)、CF3、-OCF3、-CHO、-(C1-C4アルキレン)-OH、シアノ、クロロ、フルオロ、ブromoおよびヨードより独立して選択されることができ、そして前述の(C1-C4)アルキル基はそれぞれ、場合により、1個の二重結合または三重結合を含有してよい式Iを有する化合物

[0012]

[Chemical Formula 8]

[0013]

[Chemical Formula 9]

Furthermore in exemplary embodiment of this invention, B may be substituted with -CHR1R2, -NR1R2, -NHCHR1R2, -OCHR1R2 or -SCHR1R2, and R1, with C1-C6alkyl, from when, with hydroxyl group, fluoro group, CF3 reactors or C1-C4alkoxy group of 1 and compared to when, being something which is possible to contain double bond or triple bond of 1; And R2 with benzyl or C1-C6alkyl, from when, being something which is possible to contain double bond or triple bond of 1, as for phenyl residue of the C1-C6alkyl and its benzyl, from when, compound which possesses optionally substituted Formula I with fluoro group, hydroxyl group, CF3 reactors, C1-C2alkyl group, C1-C2alkoxy group or chloro group of 1 is included at this point.

[0014]

B, is NR1R2 or CR1R2R10 residue which forms 5-member carbocyclic ring of saturated or unsaturated in other furthermore exemplary embodiment of this invention or it contains that, as for 1 of ring carbon atom, from when, compound which possesses optionally substituted Formula I with oxygen atom or sulfur atom is included at this point.

[0015]

In other furthermore exemplary embodiment of this invention, R3; R4, R6, R8, R9 and R12, becoming independent respectively with methyl, ethyl, chloro or the methoxy, with hydrogen or methyl; And R5 as for forks with trisubstituted phenyl, pyridyl or pyrimidyl, to be able C1-C4alkyl, -O(C1-C4alkyl) and -(C1-C4alkylene)-O-(C1-C4alkyl) from become independent to maximum 3 of those substituent be selected at this point, and as for 1 of those substituent, -(C0-C1alkylene)-S-(C1-C2alkyl), -(C0-C1alkylene)-SO-(C1-C2alkyl), -(C0-C1alkylene)-SO2-(C1-C2alkyl), CF3, -OCF3, -CHO, -(C1-C4alkylene) becoming independent from -OH, cyano, chloro, fluoro, bromo and iodo, it is possible to be selected, and as for aforementioned (C1-C4) alkyl group the compound which possesses Formula I which respectively, from when, impossible to contain double bond or triple bond of 1 is included.

が含まれる。

[0016]

本発明の他の更に具体的な実施態様には、AがN、CHまたはCCH₃である式Iを有する化合物が含まれる。

本発明の他の更に具体的な実施態様には、GがNである式Iを有する化合物が含まれる。

[0017]

本発明の他の更に具体的な実施態様には、Gが炭素であり、そしてD、E、KおよびGを含有する環がベンゾ環である式Iを有する化合物が含まれる。

本発明の他の更に具体的な実施態様には、GがNであり、DがNHまたはN(メチル)であり、そしてE---KがCH₂-CH₂、CH=CH、C(O)-CH₂またはCH₂-C(O)である式Iを有する化合物が含まれる。

[0018]

本発明の他の更に具体的な実施態様には、GがNであり、そしてD---E---KがC(O)-O-CH₂、CH₂-O-CH₂、C(O)-CH₂-CH₂、C(O)-CH=CH、CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)、CH=CH-C(O)、CH=CH-C(O)、CH=CH-CH₂、CH=CH-NHまたはCH=CH-NCH₃である式Iを有する化合物が含まれる。

[0019]

本発明の好ましい化合物の例は、4-(ブチルエチルアミノ)-2, 6-ジメチル-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-5, 8-ジヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b]ピリミジン-7-オン; 8-(1-エチルプロポキシ)-6-メチル-4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド[2, 3-b]ピラジン-2-オン; 8-(1-エチルプロポキシ)-6-メチル-4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド[2, 3-b]ピラジン; 4-(1-エチルプロポキシ)-2-メチル-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-キノリン; 5-(1-エチルプロポキシ)-7-メチル-1-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3-オキサ-1, 8-ジアザナフタレン; 5-(1-エチルプロポキシ)-7-メチル-1-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-1, 2-ジヒドロ-3-オキサ-1, 8-ジアザナフタレン-4-オン; 8-(1-エチルプロポキシ)-1, 6-ジメチル-4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド[2, 3-b]ピラジン; (1-エチルプロピル)-[2

[0016]

compound which possesses Formula I where A is N, CH or CCH₃ is included in other furthermore exemplary embodiment of this invention .

compound which possesses Formula I where G is N is included in other furthermore exemplary embodiment of this invention .

[0017]

G being carbon , and compound which possesses Formula I where ring which contains D, E, K and G is benzo ring is included in other furthermore exemplary embodiment of this invention .

G being N,; D; and E---K CH₂-CH₂, CH=CH, C(O)-CH₂ or compound which possesses Formula I which is a CH₂-C(O) is included in other furthermore exemplary embodiment of this invention , with NH or N (methyl) .

[0018]

G being N, and D---E---K C(O)-O-CH₂, CH₂-O-CH₂, C(O)-CH₂-CH₂, C(O)-CH=CH, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O), CH=CH-C(O), compound which possesses Formula I which is a CH=CH-CH₂, CH=CH-NH or a CH=CH-NCH₃ is included in other furthermore exemplary embodiment of this invention .

[0019]

As for example of compound where this invention is desirable, 4-(butyl ethylamino) - 2 and 6-di methyl- 8- (2, 4 and 6-trimethyl phenyl) - 5 and 8-di hydro - 6H- pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine - 7-on ; 8- (1-ethyl propoxy) - 6-methyl- 4- (2, 4 and 6-trimethyl phenyl) - 3 and 4-di hydro - 1H- pyrido [2 and 3 -b] pyrazine - 2-on ; 8- (1-ethyl propoxy) - 6-methyl- 4- (2, 4 and 6-trimethyl phenyl) - 1, 2, 3 and 4-tetrahydro pyrido [2 and 3 -b] pyrazine ; 4- (1-ethyl propoxy) - 2-methyl- 8- (2, 4 and 6-trimethyl phenyl) - quinoline ; 5- (1-ethyl propoxy) - 7-methyl- 1- (2, 4 and 6-trimethyl phenyl) - 1 and 4-di hydro - 2H- 3-oxa - 1,8-di aza naphthalene ; 5- (1-ethyl propoxy) - 7-methyl- 1- (2, 4 and 6-trimethyl phenyl) - 1 and 2-di hydro - 3-oxa - 1,8-di aza naphthalene - 4-on ; 8- (1-ethyl propoxy) - 1 and 6-di methyl- 4- (2, 4 and 6-trimethyl phenyl) - 1, 2 and 3, 4-tetrahydro pyrido [2 and 3 -b] pyrazine ; (1-ethyl propyl) - [2-methyl- 8- (2, 4 and 6-trimethyl phenyl) - quinoline - 4-yl] -amine is.

Page 30 Paterra® InstantMT® Machine Translation (U.S. Pat. Ser. No. 6,490,548; Pat. Pending Ser. No. 10/367,296)

プロボキシ)-6-メチル-4-(2, 6-ジメチル-4-プロモフェニル)-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリジ[2, 3-b]ピラジン-2-オン; 8-(1-エチルプロボキシ)-6-メチル-4-(2, 6-ジメチル-4-プロモフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジ[2, 3-b]ピラジン; 4-(1-エチルプロボキシ)-2-メチル-8-(2, 6-ジメチル-4-プロモフェニル)-キノリン; 5-(1-エチルプロボキシ)-7-メチル-1-(2, 6-ジメチル-4-プロモフェニル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3-オキサ-1, 8-ジアザナフタレン; 5-(1-エチルプロボキシ)-7-メチル-1-(2, 6-ジメチル-4-プロモフェニル)-1, 2-ジヒドロ-3-オキサ-1, 8-ジアザナフタレン-4-オン; 8-(1-エチルプロボキシ)-1, 6-ジメチル-4-(2, 6-ジメチル-4-プロモフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジ[2, 3-b]ピラジン; (1-エチルプロビル)-[2-メチル-8-(2, 6-ジメチル-4-プロモフェニル)-キノリン-4-イル]アミン; 4-(ブチルエチルアミノ)-2, 6-ジメチル-8-(2, 6-ジメチル-4-クロロフェニル)-5, 8-ジヒドロ-6H-ピリジ[2, 3-d]ピリミジン-7-オン; 8-(1-エチルプロボキシ)-6-メチル-4-(2, 6-ジメチル-4-クロロフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジ[2, 3-b]ピラジン; 4-(1-エチルプロボキシ)-2-メチル-8-(2, 6-ジメチル-4-クロロフェニル)-キノリン; 5-(1-エチルプロボキシ)-7-メチル-1-(2, 6-ジメチル-4-クロロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3-オキサ-1, 8-ジアザナフタレン; 5-(1-エチルプロボキシ)-7-メチル-1-(2, 6-ジメチル-4-クロロフェニル)-1, 2-ジヒドロ-3-オキサ-1, 8-ジアザナフタレン-4-オン; 8-(1-エチルプロボキシ)-1, 6-ジメチル-4-(2, 6-ジメチル-4-クロロフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジ[2, 3-b]ピラジン; (1-エチルプロビル)-[2-メチル-8-(2, 6-ジメチル-4-クロロフェニル)-キノリン-4-イル]アミン; 8-(1-ヒドロキシメチルプロボキシ)-6-メチル-4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリジ[2, 3-b]ピラジン-2-オン; 8-(1-ヒドロキシメチルプロビルアミノ)-6-メチル-4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリジ[2, 3-b]ピラジン-2-オン; 8-(1-ヒドロキシメチルプロビルアミノ)-6-メチル-4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリジ[2, 3-b]ピラジン-2-オン; 8-(1-エチルプロビルアミノ)-6-メチル-4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリジ[2, 3-b]ピラジン-2-オン; 8-ジエチルアミノ-6-メチル-4-

propoxy)-1 and 6-di methyl-4-(2 and 6-di methyl-4-bromophenyl)-1, 2, 3 and 4-tetrahydro pyrido [2 and 3-b] pyrazine; (1-ethyl propyl)-[2-methyl-8-(2 and 6-di methyl-4-bromophenyl)-quinoline-4-yl]-amine; 4-(butyl ethylamino)-2 and 6-di methyl-8-(2 and 6-di methyl-4-chloro phenyl)-5 and 8-di hydro-6H-pyrido [2 and 3-d] pyrimidine-7-on; 8-(1-ethyl propoxy)-6-methyl-4-(2 and 6-di methyl-4-chloro phenyl)-3 and 4-di hydro-1H-pyrido [2 and 3-b] pyrazine-2-on; 8-(1-ethyl propoxy)-6-methyl-4-(2 and 6-di methyl-4-chloro phenyl)-1, 2 and 3, 4-tetrahydro pyrido [2 and 3-b] pyrazine; 4-(1-ethyl propoxy)-2-methyl-8-(2 and 6-di methyl-4-chloro phenyl)-quinoline; 5-(1-ethyl propoxy)-7-methyl-1-(2 and 6-di methyl-4-chloro phenyl)-1 and 4-di hydro-2H-3-oxa-1,8-di aza naphthalene; 5-(1-ethyl propoxy)-7-methyl-1-(2 and 6-di methyl-4-chloro phenyl)-1 and 2-di hydro-3-oxa-1,8-di aza naphthalene-4-on; 8-(1-ethyl propoxy)-1 and 6-di methyl-4-(2 and 6-di methyl-4-chloro phenyl)-1, 2, 3 and 4-tetrahydro pyrido [2 and 3-b] pyrazine; (1-ethyl propyl)-[2-methyl-8-(2 and 6-di methyl-4-chloro phenyl)-quinoline-4-yl]-amine; 8-(1-hydroxymethyl propoxy)-6-methyl-4-(2, 4 and 6-trimethyl phenyl)-3 and 4-di hydro-1H-pyrido [2 and 3-b] pyrazine-2-on; 8-(1-hydroxymethyl propyl amino)-6-methyl-4-(2, 4 and 6-trimethyl phenyl)-3 and 4-di hydro-1H-pyrido [2 and 3-b] pyrazine-2-on; 8-(1-ethyl propyl amino)-6-methyl-4-Sou-3, 4-di hydro-1H-pyrido [2 and 3-b] pyrazine-2-on; 8-di ethylamino-6-methyl-4-(2, 4 and 6-trimethyl phenyl)-3 and 4-di hydro-1H-pyrido Chikashi pyrazine-2-on; 8-(ethyl propyl amino)-6-methyl-4-(2, 4 and 6-trimethyl phenyl)-3 and 4-di hydro-1H-pyrido [2 and 3-b] pyrazine-2-on; 8-(butyl ethylamino)-6-methyl-4-(2, 4 and 6-trimethyl phenyl)-3 and 4-di hydro-1H-pyrido [2 and 3-b] pyrazine-2-on; 8-(1-hydroxymethyl propoxy)-6-methyl-4-(2, 4 and 6-trimethyl phenyl)-1, 2, 3 and 4-tetrahydro pyrido [2 and 3-b] pyrazine; 8-(1-hydroxymethyl propyl amino)-6-methyl-4-(2, 4 and 6-trimethyl phenyl)-1, 2, 3 and 4-tetrahydro pyrido [2 and 3-b] pyrazine; 8-di ethylamino-6-methyl-4-Osamu-1, 2 and 3, 4-tetrahydro pyrido [2 and 3-b] pyrazine; 8-(ethyl propyl amino)-6-methyl-4-(2, 4 and 6-trimethyl phenyl)-1, 2, 3 and 4-tetrahydro pyrido [2 and 3-b] pyrazine; 8-(butyl ethylamino)-6-methyl-4-(2, 4 and 6-trimethyl phenyl)-1, 2, 3 and 4-tetrahydro pyrido [2 and 3-b] pyrazine; 4-(1-hydroxymethyl propoxy)-2-methyl-8-(2, 4 and 6-trimethyl phenyl)-quinoline; 4-(1-hydroxymethyl propyl amino)-2-methyl-8-(2, 4 and 6-trimethyl phenyl)-quinoline; 4-broadax-2-methyl-8-(2, 4 and 6-trimethyl phenyl)-quinoline; 4-di ethylamino-2-methyl-8-(2, 4 and 6-trimethyl phenyl)-quinoline; 4-(ethyl propyl amino)-

(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド[2, 3-b]ピラジン-2-オン; 8-(エチルプロピルアミノ)-6-メチル-4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド[2, 3-b]ピラジン-2-オン; 8-(ブチルエチルアミノ)-6-メチル-4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド[2, 3-b]ピラジン-2-オン; 8-(1-ヒドロキシメチルプロポキシ)-6-メチル-4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド[2, 3-b]ピラジン; 8-(1-ヒドロキシメチルプロピルアミノ)-6-メチル-4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド[2, 3-b]ピラジン; 8-(1-エチルプロピルアミノ)-6-メチル-4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド[2, 3-b]ピラジン; 8-ジエチルアミノ-6-メチル-4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド[2, 3-b]ピラジン; 8-(エチルプロピルアミノ)-6-メチル-4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド[2, 3-b]ピラジン; 8-(1-ヒドロキシメチルプロポキシ)-2-メチル-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-キノリン; 4-(1-ヒドロキシメチルプロピルアミノ)-2-メチル-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-キノリン; 4-(エチルプロピルアミノ)-2-メチル-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-キノリン; 4-(ブチルエチルアミノ)-2-メチル-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-キノリン; 5-(1-ヒドロキシメチルプロポキシ)-7-メチル-1-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3-オキサ-1, 8-ジアザナフタレン; 5-(1-ヒドロキシメチルプロピルアミノ)-7-メチル-1-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3-オキサ-1, 8-ジアザナフタレン; 5-(1-エチルプロピルアミノ)-7-メチル-1-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3-オキサ-1, 8-ジアザナフタレン; 5-ジエチルアミノ-5-メチル-1-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3-オキサ-1, 8-ジアザナフタレン; 5-(エチルプロピルアミノ)-7-メチル-1-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3-オキサ-1, 8-ジアザナフタレン; および 8-(ブチルエチルアミノ)-6-メチル-4-(2, 4, 6-トリメチル

2-methyl- 8- (2, 4 and 6-trimethyl phenyl) -quinoline 4-(butyl ethylamino) - 2-methyl- 8- (2, 4 and 6-trimethyl phenyl) -quinoline ; 5- (1 -hydroxymethyl propoxy) - 7-methyl- 1- (2, 4 and 6-trimethyl phenyl) - 1, 4-di hydro - 2H- 3- oxa - 1,8-di aza naphthalene ; 5- (1 -hydroxymethyl propyl amino) - 7-methyl- 1- (2, 4 and 6-trimethyl phenyl) - 1 and 4-di hydro - 2H- 3- oxa - 1,8-di aza naphthalene ; 5- (1 -ethyl propyl amino) - 7-methyl- 1- (2, 4 and 6-trimethyl phenyl) - 1 and 4-di hydro - 2H- 3- oxa - 1,8-di aza naphthalene ; 5-di ethylamino - 5- methyl- 1- (2, 4 and 6-trimethyl phenyl) - 1 and 4-di hydro - 2H- 3- oxa - 1,8-di aza naphthalene ; 5- (ethyl propyl amino) - 7-methyl- 1- (2, 4 and 6-trimethyl phenyl) - 1 and 4-di hydro - 2H- 3- oxa - 1,8-di aza naphthalene ; and 8- (butyl ethylamino) - 6-methyl- 4- (2, 4 and 6-trimethyl phenyl) - 1 and 4-di hydro - 2H- 3- oxa - 1,8-di aza naphthalene . 2, 4 and 6-trimethyl phenyl 2 and 3-b 2, 4 and 6-trimethyl phenyl 1 -ethyl propyl amino

フェニル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3-オキサ-1, 8-ジアザナフタレン。

[0021]

本発明は、更に、ヒトを含めた哺乳動物における、(a)CRFによって誘発されるまたは促進される疾患を含むが、それらに制限されるわけではない疾患であって、CRFに拮抗することによってその治療が影響されるまたは促進される上記疾患、または(b)慢性関節リウマチおよび変形性関節症などの炎症性疾患、痛み、喘息、乾癬およびアレルギー；全般性不安障害；恐慌性障害；恐怖症；強迫性障害；心的外傷後ストレス障害；ストレスに誘発された睡眠障害；線維筋肉痛などの疼痛知覚；うつ病、単一エピソードうつ病、再発性うつ病、小児虐待に誘発されたうつ病、月経前症候群に関連した気分障害および分娩後うつ病を含めたうつ病などの気分障害；気分変動；双極性障害；循環気質；慢性疲労症候群；ストレスに誘発された頭痛；癌；過敏腸症候群、クローン病；痙攣性結腸；術後腸閉塞；潰瘍；下痢；ストレスに誘発された発熱；ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染；アルツハイマー病、パーキンソン病およびハンティングトン病などの神経変性疾患；胃腸疾患；神経性食欲不振および大食症などの摂食障害；出血性ストレス；化学薬品依存および嗜癖(例えば、アルコール、ニコチン、コカイン、ヘロイン、ベンゾジアゼピンまたは他の薬物への依存)；薬物およびアルコール離脱症状；ストレスに誘発された精神病エピソード；甲状腺機能正常な病的症候群；抗下痢ホルモン(ADH)異常症候群；肥満症；不妊症；頭部外傷；脊髄外傷；虚血性ニューロン損傷(例えば、大脳海馬虚血などの大脳虚血)；興奮毒性ニューロン損傷；てんかん；発作；ストレスに誘発された免疫機能不全(例えば、ブタストレス症候群、ウシ輸送熱、ウマ発作性線維性痙攣、およびニワトリの開込めによって誘発される機能不全、ヒツジの方向転換ストレスまたはイヌのヒト-動物相互関係に関連したストレス)を含めた免疫機能不全；筋痙攣；尿失禁；アルツハイマー型の老年痴呆；多発脳梗塞性痴呆；筋萎縮性側索硬化症；高血圧症；頻拍；うつ病；心不全；骨粗鬆症；早産；および低血糖症より選択される疾患の治療、予防または抑制のための医薬組成物であって、このような疾患の治療において有効である量の式Iの化合物またはその薬学的に許容しうる塩、および薬学的に許容しうる担体を含む上記医薬組成物に関する。

[0021]

this invention furthermore, in mammal which includes human, is induced or disorder which is promoted is included with (a) CRF, but with disorder where it is not case that it is restricted to those, treatment can be influenced by fact that it competes to CRF or all above-mentioned disorder, or (b) chronic rheumatoid arthritis and osteoarthritis or other inflammatory disease, pain, asthma, psoriasis and the allergy; which can be promoted characteristic anxiety disorder; panic disorder; phobia; sleep alteration; fiber muscle pain or other ache perception which is induced in stress disorder; stress after coercion characteristic disorder; heart external scratch; Melancholia or other mood disorder; feeling modulation; dipolar disorder; circulating disposition which after mood disorder and childbirth which are related to melancholia and premenstrual syndrome which are induced in large depression, single episode depression, recurrent depression, small children abuse includes the depression; heat emission; human immunodeficiency virus (HIV) infection; Alzheimer's disease, Parkinson's disease and hunting ton illness or other nerve degenerative illness; gastrointestinal disorder; neurological loss of appetite and large food symptom or other feeding disorder; bleeding characteristic stress; chemical dependence and * habit which are induced in headache; cancer; hypersensitive intestinal syndrome, Crohn's disease; convulsion characteristic colon; post-surgery bowel obstruction; ulcer; diarrhea; stress which is induced in chronic fatigue syndrome; stress (for example alcohol, nicotine, cocaine, [heroin]), dependence to benzodiazepine or other drug; psychosis episode; thyroid functional normal pathological syndrome; anti-diarrhea hormone (ADH) abnormality group which is induced in drug and alcohol separation disease; stress; obesity; infertility; head trauma; spine external scratch; ischaemic neuron damage (for example cerebrum hippocampus ischaemia or other cerebrum ischaemia); With treatment, prevention of disorder which is selected or pharmaceutical composition for controlling, it regards compound or pharmacologically acceptable salt, of Formula I of the quantity which is effective in treatment of disorder a this way and above-mentioned pharmaceutical composition which includes pharmacologically acceptable support from senile dementia; occurring frequently cerebral infarction characteristic dementia; amyotrophic lateral sclerosis; hypertension; tachycardia; congestive heart failure; osteoporosis; premature labor; and hypoglycemia of the immune function failure; muscle convulsion; urinary incontinence; Alzheimer type which includes immune function failure (for example pig stress syndrome, bovine transport heat, stress which it is related to horse paroxysmal

【0022】

本発明は、更に、ヒトを含めた哺乳動物における、(a)CRFによって誘発されるまたは促進される疾患を含むが、それらに制限されるわけではない疾患であって、CRFに拮抗することによってその治療が影響されるまたは促進される疾患、または(b)慢性関節リウマチおよび変形性関節症などの炎症性疾患、痛み、喘息、乾癬およびアレルギー、全般性不安障害、恐慌性障害、恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、ストレスに誘発された睡眠障害、線維筋痛症などの疼痛知覚、うつ病、単一エピソードうつ病、再発性うつ病、小児虐待に誘発されたうつ病、月経前症候群に關係した気分障害および分娩後うつ病を含めたうつ病などの気分障害；気分変調；双極性障害；循環気質；慢性疲労症候群；ストレスに誘発された頭痛；癌；過敏腸症候群、クローン病；痙攣性結腸；術後腸閉塞；潰瘍；下痢；ストレスに誘発された発熱；ウイルス免疫不全ウイルス(HIV)感染；アルツハイマー病、パーキンソン病およびハンティングトン病などの神経変性疾患；胃腸疾患；神経性食慾不振および大食症などの摂食障害；出血性ストレス；ストレスに誘発された精神エピソード；甲状腺機能正常な病的症候群；抗下痢ホルモン(ADH)異常症候群；肥満症；不妊症；頭部外傷；腎臓外傷；虚血性ニューロン損傷(例えば、大脳海馬虚血などの大脳虚血)；興奮毒性ニューロン損傷；てんかん；発作；ストレスに誘発された免疫機能不全(例えば、ブタストレス症候群、ウシ輸送熱、ウマ発作性線維性攣縮、およびニワトリの閉込めによって誘発される機能不全、ヒジの方向転換ストレスまたはイヌのヒト-動物相互關係に関連したストレス)を含めた免疫機能不全；筋痙攣；尿失禁；アルツハイマー型の老年痴呆；多発脳梗塞性痴呆；筋萎縮性側索硬化症；化学薬品依存および嗜癖(例えば、アルコール、ニコチン、コカイン、ヘロイン、ベンゾジアゼピンまたは他の薬物への依存)；薬物およびアルコール離脱症状；高血圧症；頻拍；うつ病；気分不全；骨粗鬆症；早産；および低血糖症より選択される疾患の治療、予防または抑制の方法であって、この治療を必要とする対象に対して、このような疾患を治療する場合に有効である量の式の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む上記方法に関する。

fiber characteristic spasm, and changing direction stress of functional failure, sheep which is induced with shutting in chicken or human - animal mutual relationship of dog) which is induced in excitation toxicity neuron damage ; epilepsy ; seizure ; stress .

【0023】

this invention furthermore, in mammal which includes human, is induced or disorder which is promoted is included with (a) CRF, but with disorder where it is not case that it is restricted to those, treatment can be influenced by fact that it competes to CRF or all disorder, or (b) chronic rheumatoid arthritis and osteoarthritis or other inflammatory disease, pain, asthma, psoriasis and allergy; which can be promoted characteristic anxiety disorder ; panic disorder ; phobia ; sleep alteration ; fiber muscle pain or other ache perception which is induced in stress disorder ; stress after coercion characteristic disorder ; heart external scratch ; Melancholia or other mood disorder ; feeling modulation ; bipolar disorder ; circulating disposition which after mood disorder and childbirth which are related to melancholia and premenstrual syndrome which are induced in large depression, single episode depression, recurrent depression, small children abuse includes the depression ; heat emission ; human immunodeficiency virus (HIV) infection ; Alzheimer's disease, Parkinson's disease and hunting ton illness or other nerve degenerative illness ; gastrointestinal disorder ; neurological loss of appetite and is induced in the large food symptom or other feeding disorder ; bleeding characteristic stress ; stress psychosis episode ; thyroid functional normal pathological syndrome ; anti-diarrhea hormone (ADH) abnormality group which are induced in headache ; cancer ; hypersensitive intestinal syndrome, Crohn's disease ; convulsion characteristic colon ; post-surgery bowel obstruction ; ulcer ; diarrhea ; stress which is induced in chronic fatigue syndrome ; stress ; obesity ; infertility ; head trauma ; spine external scratch ; ischaemic neuron damage (for example cerebrum hippocampus ischaemia or other cerebrum ischaemia) ; senile dementia ; occurring frequently cerebral infarction characteristic dementia ; amyotrophic lateral sclerosis ; chemical dependence and* human immune function failure ; muscle convulsion ; urinary incontinence ; Alzheimer type which includes immune function failure (for example pig stress syndrome, bovine transport heat, stress which it is related to horse paroxysmal fiber characteristic spasm, and changing direction stress of functional failure, sheep which is induced with shutting in chicken or human - animal mutual relationship of dog) which is induced in excitation toxicity neuron damage ; epilepsy ; seizure ; stress (for example alcohol, nicotine, cocaine, [heroin], dependence to benzodiazepine or other drug) ; When with treatment, prevention of disorder

[0023]

本発明は、更に、ヒトを含めた哺乳動物の疾患または状態であって、CRH結合タンパク質を阻害することによってその治療または予防が影響されうるまたは促進されうる疾患または状態を治療するまたは予防する方法であって、前記哺乳動物に対して、CRH結合タンパク質阻害量の式Iの化合物またはその薬学的に許容しうる塩を投与することを含む上記方法に関する。

[0024]

本発明は、更に、ヒトを含めた哺乳動物の疾患または状態であって、CRH結合タンパク質を阻害することによってその治療または予防が影響されうるまたは促進されうる疾患または状態を治療するまたは予防するための医薬組成物であって、CRH結合タンパク質阻害量の式Iの化合物またはその薬学的に許容しうる塩、および薬学的に許容しうる担体を含む上記医薬組成物に関する。

[0025]

本発明は、式Iを有する化合物の光学異性体および他の立体異性体を全て包含する。

このような化合物が1個またはそれ以上のキラル中心を有する場合、本発明は、ラセミ混合物、並びにこのような化合物の個々の鏡像異性体およびジアステロ異性体、およびそれらの混合物を全て包含することが理解される。

[0026]

本発明の化合物には、1個またはそれ以上の水素原子、窒素原子または炭素原子がそれらの同位体(例えば、トリチウムまたは炭素-14同位体)で置換されていること以外は上記のものに一致する化合物が含まれる。

このような化合物は、代謝薬物動態学的研究においておよび結合検定において研究および診断手段として有用である。

[0027]

which is selected or method of control, treatment it does disorder a this way vis-a-vis object which needs this treatment , from drug and alcohol separation disease ;hypertension ;tachycardia ;congestive heart failure ;osteoporosis ;premature labor ; and hypoglycemia , it regards above-mentioned method which includes the fact that compound or pharmacologically acceptable salt of Formula I of quantity which is effective is prescribed.

[0023]

As for this invention, furthermore, with disorder or state of the mammal which includes human , treatment or prevention can be influenced by fact that inhibition it does CRHbinding protein or disorder or state which can be promoted treatment is done or with method which prevention is done, vis-a-vis aforementioned mammal , It regards above-mentioned method which includes fact that the compound or pharmacologically acceptable salt of Formula I of CRHbinding protein inhibition quantity is prescribed.

[0024]

As for this invention, furthermore, with disorder or state of the mammal which includes human , treatment or prevention can be influenced by fact that inhibition it does CRHbinding protein or disorder or state which can be promoted treatment is done or prevention with pharmaceutical composition in order to do, It regards compound or pharmacologically acceptable salt , of Formula I of CRHbinding protein inhibition quantity and above-mentioned pharmaceutical composition which includes pharmacologically acceptable support .

[0025]

optical isomer and other configurational isomer of compound which possesses Formula I all it includes this invention.

When compound a this way 1 or it possesses chiral center above that, it understands that as for this invention, individual enantiomer and diastereomer , and those blend of compound a racemic blend , and a this way all are included.

[0026]

1 or other than thing where hydrogen atom , nitrogen atom or carbon atom above that is substituted with those isotope (for example tritium or carbon - 14 isotope) compound which agrees to above-mentioned ones is included in compound of this invention .

compound a this way is useful as research and means for the diagnosis in at time of metabolism pharmacodynamics study researching and binding assay .

[0027]

【発明の実施の形態】

式 II～Vまでを有する次の化合物は、式Iを有する化合物の合成における中間体として有用である。

【0028】

【化 10】

【0029】

【化 11】

式 II～Vを有する上の化合物において、Tは、クロロ、ブロモ、ヨードまたは $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ であり；Wは、シアノ、 $-\text{CHO}$ または $-\text{COO}(\text{C0}-\text{C4アルキル})$ であり、そしてA、D、E、K、G、R3およびR5は、式IIに関して上に定義の通りである。

【0030】

本発明の化合物および組成物を製造する方法を以下に記載する。

次の考察および反応スキームにおいて、R1～R13、A、B、D、E、K、G、Z、Z2、TおよびW、破線並びに構造式I、II、III、IV およびVは、特に断らない限り、上に定義の通りである。

【0031】

【化 12】

【0032】

【化 13】

【0033】

【化 14】

【0034】

【化 15】

【0035】

【化 16】

【0036】

【化 17】

【0037】

【化 18】

【0038】

【化 19】

Bが $-\text{NR}1\text{R}2$ または $-\text{NHC}1\text{R}2\text{R}11$ である式Iを有する化合物は、Tがクロロ、ブロモまたはヨードである式 II を有する化合物と、式BHを

[Embodiment of the Invention]

As for following compound which possesses to Formula II ~V, it is useful intermediate in synthesizing compound which possesses Formula I .

[0028]

[Chemical Formula 10]

[0029]

[Chemical Formula 11]

In addition to possessing Formula II ~V, in compound , as for T, chloro , bromo , iodo or with $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$; as for W, cyano , $-\text{CHO}$ or $-\text{COO}$ with (C0- C4alkyl), and as for A, D, E, K, G, R3 and R5, it seems as in definition in regard to Formula I .

[0030]

compound of this invention and method which produces composition are stated below.

In following consideration and reaction scheme , if as for R1~R13, A, B , D, E, K, G, Z, Z2, T or W, dashed line and structural formula I, II, III, IV and V , there is not especially notice, it seems as in definition on.

[0031]

[Chemical Formula 12]

[0032]

[Chemical Formula 13]

[0033]

[Chemical Formula 14]

[0034]

[Chemical Formula 15]

[0035]

[Chemical Formula 16]

[0036]

[Chemical Formula 17]

[0037]

[Chemical Formula 18]

[0038]

[Chemical Formula 19]

B - NR1R2 or -NHC1R2R11 as for compound which possesses Formula I which is, compound which possesses Formula II where T is the chloro , bromo or iodo and

有する化合物とを、塩基の存在下において、Cu (I)X (式中、Xはクロロ、ブロモまたはヨードである)などの有機金属化合物または酸(p-TsOH (Ts=トシル)または別の立体障害フェノールなど)または当業者に知られている等価物質を用いてまたは用いることなく反応させることによって製造できる。

この反応に適した溶媒には、DMSO、NMPおよびTHFが含まれる。

過剰のBHは、試薬としても塩基としても用いることができる。

炭酸カリウム若しくはナトリウム、トリアルキルアミン、カリウム若しくはナトリウム(C1-C4アルコキシド)または水素化ナトリウムなどの他の塩基も用いることができる。

R7が、-COO(C1-C4アルキル)またはCNなどの電子吸引基である場合、その反応は、概して、ほぼ室温〜約130°Cの温度で行われる。

R7が電子吸引基でない場合、その反応温度は、概して、約50°C〜約270°Cでありうるし、そして圧力は、概して、約40psi〜約300psiでありうる。

圧力反応器を用いることができる。

[0039]

或いは、式Iを有する化合物は、Tがブロモまたはヨードである式IIを有する化合物と、1当量のまたは過剰のBHおよび炭酸ナトリウム若しくはカリウムまたはナトリウム若しくはカリウム(C1-C4アルコキシド)などの塩基とを、Pd(OAc)₂またはPd(PPh₃)₄などのパラジウム(II)またはパラジウム(0)触媒の存在下において、2、2-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1、1-ビナフチル(BINAP)などのラセシまたはキラルのホスフィン剤と一緒に反応させることによって製造できる。

或いは、予め製造されたPd(II)(BINAP)を、トルエン、キシレンまたはジオキサン若しくはスルホランなどの適当に不活性な(すなわち、近隣の反応に関して不活性な)溶媒中においてほぼ室温〜約180°Cの温度で、好ましくは、ほぼ還流温度で直接的に用いることができる。

[0040]

Bが-OCR1R2R11、-SCR1R2R11または-NHCR1R2R11である式Iを有する化合物は、Tがクロロ、ブロモまたはヨードである式IIの化合物と、式BHを有する化合物とを、BHを脱プロトン化することができる塩基(例えば、水素化ナトリウム若しくはカリウム、またはジズンブ

compound which possesses type BH, inunder existing of base, It can produce by fact that it reacts without using Cu (I) X (In Formula, X is chloro, bromo or iodo.) or other organometallic compound or acid (p-TsOH (Ts=tosyl) or such as another sterically hindered phenol) or making use of equivalent substance quality which is known in person skilled in the art or.

DMSO, NMP and THF are included in solvent which is suited for this reaction.

As reagent also as base you can use BH of excess.

potassium carbonate or sodium, trialkyl amine, potassium or sodium (C1- C4alkoxide) or you can use also sodium hydride or other other base .

When R7, -COO (C1- C4alkyl) or it is a CNor other electron withdrawing group , reaction, generally,almost room temperature ~ approximately 130 ° is done with temperature .

When R7 is not electron withdrawing group , as for reaction temperature , generally,approximately 50 ° - approximately 270 ° with as for lacquer, and pressure , generally, it can with approximately 40 psi ~ approximately 300 psi .

pressure reactor can be used.

[0039]

Or, as for compound which possesses Formula I , compound and 1 equivalent which possess Formula II where T is bromo or iodo or BH of excess and sodium carbonate or potassium or sodium or potassium (C1- C4alkoxide) or other base , the Pd (OAc)₂ or Pd (PPh₃)₄ or other palladium (II) or in under existing of the palladium (0) catalyst , 2 and 2-bis (diphenylphosphino) - 1, 1-bisnaphthyl it can produce by fact that it reacts with (BINAP) or other racemic or phosphino agent of chiral together.

Or, Pd (II) (BINAP) which is produced beforehand, toluene , xylene or the dioxane or sulfolane or other suitably almost room temperature ~ approximately 180 ° with temperature , preferably , can be used almost directly with reflux temperature in in inert (In regard to namely, close reaction inert) solvent .

[0040]

B -OCR 1R2R11, - SCR1R2R11 or -NHCR1R2R11 as for compound which possesses Formula I which is, compound of Formula II where T is chloro, bromo or the iodo and compound which possesses type BH, in under existing of base (for example sodium hydride or potassium , or diisopropyl amide sodium , bis (trimethylsilyl) amide sodium , diisofuro

ビルアミドナトリウム、ビス(トリメチルシリル)アミドナトリウム、ジイソプロピルアミドリチウム、ビス(トリメチルシリル)アミドリチウム、ナトリウムC1ーC4アルコキシドまたはn-ブチルリチウムなどの有機金属塩基)の存在下において、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、アセトン、C2ーC5アルコール、クロロホルム、ベンゼン、キシレン、トルエン、N、N-ジメチルホルムアミド(DMF)、塩化メチレン、1-メチル-2-ピロリジノン(NMP)または上の溶媒の2種類若しくはそれ以上の混合物(例えば、DM SOおよびTHF)などの適当な不活性溶媒中、約0℃～約180℃、好ましくは、約50℃～約180℃の温度で反応させることによって製造できる。

[0041]

BがーCR1R2R11、ーC(C=CR2R12)R1、ーCR2R11NHR1、ーC(R2R11OR1、ーCR2R11SR1またはーC(O)R2である式I)を有する化合物は、下記のように、Wがシアノ、ホルミルまたはカルボキシである式 III を有する化合物から製造できる。

[0042]

Wがシアノである式 III を有する化合物と基R2を含有するグリニャール試薬との反応は、BがーCOR2である式Iの対応する化合物を生じるであろう。

更に、BがCOR2である式Iを有する化合物とR1を含有するグリニャール試薬との反応は、BがーCR1R2OHである式Iの対応する化合物を生じるであろう。

Wがホルミルである式 III を有する化合物と基R2を含有するグリニャール試薬との反応は、BがーCH(R2)OHである式Iの対応する化合物を生じるであろう。

上のグリニャール反応に適した溶媒には、THF、エーテル、ジオキサンおよびグリムなどのエーテル性溶媒が含まれる。

[0043]

BがーCR1R2R11またはーC(C=CR2R11)R1である式Iを有する化合物は、慣用法によって製造できる。

例えば、BがーCR1' R2' OH(式中、R1' およびR2' は、それぞれ、R1' はR1ではないし、且つR2' はR2ではないことを除いて、R1およびR2として定義される)である式Iを有する化合物と、酢酸中の濃硫酸などの酸または水酸化(カルボキシルスルファモイル)トリエチルアンモニ

um) lithium, bis(trimethylsilyl) amide lithium, sodium C1- C4alkoxide or n-butyl lithium or other organometal base) which deprotonation it is possible BH, tetrahydrofuran, acetonitrile, dimethyl sulfoxide, acetone, C2- C5alcohol, chloroform, benzene, xylene, toluene, N,N-dimethylformamide (DMF), methylene chloride, 1-methyl- 2- pyrrolidinone (NMP) or 2 kinds of solvent above or in blend (for example DMSO and THF) or other suitable inert solvent above that, approximately 0 ° - approximately 180 °, preferably, approximately 50 ° - approximately 180 ° it can produce by fact that it reacts with temperature .

[0041]

B- CR1R2R11, - C (C=CR2R12) R1, - CR2R11NHR1, - CR2R11OR1, - CR2R11SR1 or -C as description below, can produce compound which possesses Formula I which is a (O) R2, from compound which possesses Formula III where W is cyano, formyl or carboxy .

[0042]

As for reaction with compound which possesses Formula III where the W is cyano and Grignard reagent which contains Group R2, B-COR2 probably will cause compound to which Formula I which is corresponds.

Furthermore, as for reaction with compound which possesses Formula I where B is COR2 and Grignard reagent which contains R1,B -CR1R2OH probably will cause compound to which Formula I which is corresponds.

As for reaction with compound which possesses Formula III where the W is formyl and Grignard reagent which contains Group R2, B-CH(R2)OH probably will cause compound to which Formula I which is corresponds.

THF, ether, dioxane and [grimum] or other ether character solvent are included in solvent which is suited for Grignard reaction above.

[0043]

B - CR1R2R11 or -C can produce compound which possesses the Formula I which is a (C=CR2R11) R1, with conventional method .

for example B - CR1* R2* OH of compound and as for reaction with concentrated sulfuric acid or other acid or hydroxide (carboxy sulfamoyl) triethyl ammonium methyl ester or other [baajesu] (Burgess) intramolecular salt which in acetic acid possesses Formula I which is a (In Formula, as for R1* or R2*, respectively, as for the R1* it is not a R1 and and R2* is

ウムメチルエステルなどのパーゼス(Burgess)分子内塩との反応は、Bが $-C(=CR_2R_{11})R_1$ である式Iの化合物を生じるであろう。

炭素上パラジウム(Pd/C)または酸化白金触媒をC1-C4アルカノール溶媒、酢酸エチル、ベンゼンまたはTHF中で用いる。Bが $-C(=CR_2R_{11})R_1$ である式Iの化合物の水素化は、Bが $-CHR_1R_2$ である式Iの化合物を生じるであろう。

四塩化炭素などの不活性有機溶媒中における、Bが $-CR_1R_2OH$ である式Iの化合物と三フッ化ジエチルアミノ硫黄またはトリフェニルホスフィン/四塩化炭素との反応は、それぞれ、Bが $-CR_1R_2F$ または $-CR_1R_2Cl$ である式Iの化合物を与えるであろう。

[0044]

C1-C4アルカノールなどの適当な不活性溶媒中で水素化ホウ素ナトリウムを用いる。Bが $-COR_2$ である式Iの化合物の還元は、Bが $-CH_2R_2OH$ である式Iの化合物を生じるであろう。

水素化ナトリウム(NaH)などの塩基の存在において、DMF、エーテル、DMSO、ジオキサンまたはTHFなどの不活性有機溶媒中、ほぼ室温でアルキルハライド(ヨウ化アルキルなど)を用いる。Bが $-CH_2R_2OH$ である式Iの化合物のアルキル化は、Bが $-CH_2R_2OR_1$ である式Iの対応する化合物を生じるであろう。

[0045]

Bが $-CR_2R_{10}NHR_1$ である式Iを有する化合物は、C1-C4アルカノールまたは酢酸などの適当な不活性溶媒中において適当なアミンまたは還元剤(水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムまたは四水素化アルミニウムリチウムなど)を用いる。Bが $-C(O)R_2$ である式Iの対応する化合物の還元的アミノ化などの慣用法によって製造できる。

[0046]

Bが $-C(O)R_2$ である式Iの化合物の、Bが $-C(S)R_2$ である式Iの化合物への変換は、当該技術分野において周知の標準法を用いて(例えば、ローソン(Lawesson's)試薬または五硫化二リン(P_2S_5)を用いて)行うことができる。

(C1-C4)アルカノール中の水素化ホウ素ナトリウムまたはTHF若しくはエーテル中の四水素化アルミニウムリチウムなどの還元剤をほぼ室温〜ほぼ還流温度の温度で用いる。Bが $-C(S)R_2$ である式Iの化合物の還元は、Bが $-CH$

defined excluding the fact that it is not a R_2 , as R_1 and R_2), B-C probably will cause compound of the Formula I which is a $(=CR_2R_{11})R_1$.

palladium on carbon (Pd/C) or platinum oxide catalyst is used in C1-C4alkanol solvent, ethylacetate, benzene or the THF, B-C as for hydrogenation of compound of Formula I which is a $(=CR_2R_{11})R_1$, B- CH_2R_2 probably will cause compound of Formula I which is.

In in carbon tetrachloride or other inactive organic solvent, B- CH_2R_2OH of compound of Formula I which is and as for with three fluoride diethyl amino sulfur or triphenyl phosphine /carbon tetrachloride, respectively, B reaction of $-CH_2R_2F$ or $-CH_2R_2Cl$ probably will give compound of Formula I which is.

[0044]

sodium borohydride is used in C1-C4alkanol or other suitable inert solvent, B- COR_2 as for reduction of compound of Formula I which is, B- CH_2R_2OH probably will cause compound of Formula I which is.

At time of existing of sodium hydride (NaH) or other base, in DMF, ether, DMSO, dioxane or the THF or other inactive organic solvent, alkyl halide (Such as alkyl iodide) is almost used with room temperature, B- CH_2R_2OH as for alkylation of compound of Formula I which is, B- $CH_2R_2OR_1$ probably will cause compound to which Formula I which is corresponds.

[0045]

B- $CR_2R_{10}NHR_1$ as for compound which possesses Formula I which is, uses suitable amine or reductant (sodium cyanoborohydride, hydrogenation triacetoxy boron sodium or such as four lithium aluminum hydride) in in C1-C4alkanol or acetic acid or other suitable inert solvent, -C it can produce B with reductive amination or other conventional method of compound to which Formula I which is a (O) R_2 corresponds.

[0046]

B-C, B of compound of Formula I which is a (O) R_2 -C as for conversion to compound of Formula I which is a (S) R_2 , (for example Lawson (Lawesson's) reagent or diphosphorus pentasulfide (P_2S_5) using) can do making use of widely known standard method in this said technological field.

Four lithium aluminum hydride or other reductant in sodium borohydride or THF or ether in (C1-C4) alkanol are used almost room temperature ~ almost with temperature of reflux temperature, B-C as for reduction of compound of Formula I which is a (S) R_2 , B- CH_2R_2SH gives compound to which

R2SHである式Iの対応する化合物を与える。

DMFのような不活性溶媒中の水素化ナトリウムなどの塩基の存在下においてほぼ室温～ほぼ還流温度の温度でアルキルハライド(ヨウ化アルキルなど)を用いる、Bが—CHR2SHである式Iの化合物のアルキル化は、Bが—CHR2SR1である式Iの対応する化合物を与えるであろう。

[0047]

式IIを有する化合物は、下記のように式IVまたはVを有する化合物から製造できる。

Tがクロロ、ブロモまたはヨードである式IIを有する化合物は、式IVを有する化合物と、Tがクロロ、ブロモまたはヨードであるB当量～過剰のPOT3とを、ジ(C1—C4アルキル)アニリン、好ましくは、ジエチルアニリンの存在下または不存在下において、溶媒(ジクロロエタン、DMF、ジメチルスルホキシド(DMSO)またはアセトアミドなど)を用いてまたは用いることなく、ほぼ室温～約180℃、好ましくは、約100℃～約150℃の温度で反応させることによって製造できる。

或いは、Tがクロロ、ブロモまたはヨードである式IIを有する化合物は、T—OSO2CF3である式IIの対応する化合物と、ハロゲン化ナトリウム若しくはカリウムとを、スルホラン、DMSO、DMFまたはアセトニトリルなどの適当な不活性溶媒中、約60℃～約180℃の温度で反応させることによって製造できる。

Tが—OSO2CF3である式IIの化合物は、式IVを有する化合物とTf2Oとを、トリエチルアミンまたはピリジンなどの塩基の存在下において、THF、塩化メチレン、ジオキサン、エーテルまたはトルエンなどの適当な不活性溶媒中、約0℃～約50℃、好ましくは、約0℃～ほぼ室温の温度で反応させることによって製造できる。

[0048]

或いは、Tがクロロ、ブロモまたはヨードである式IIを有する化合物は、式Vを有する化合物と、(C1—C7アルキル)—ニトリルおよびCu(I)T2(式中、Tは、クロロ、ブロモまたはヨードである)とを、アセトニトリル、アセトン、塩化メチレン、THF、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、ジクロロエタン、DMF、DMSOまたはN—メチルピロリジノン(NMP)などの適当な不活性溶媒中においてほぼ室温～約150℃、好ましくは、約40℃～約100℃の温度で反応させることによって製造できる。

Formula I which iscorresponds.

Almost room temperature—alkyl halide (Such as alkyl iodide) is almost used with temperature of the reflux temperature in under existing of sodium hydride or other base in inert solvent like DMF , the B—CHR2SH as for alkylation of compound of Formula I which is, the B—CHR2SR1 probably will give compound to which Formula I which iscorresponds.

[0047]

As description below it can produce compound which possesses the Formula II , from compound which possesses Formula IV or V.

compound which possesses Formula II where T is chloro , bromo or iodo room temperature ~ approximately almost without using POT3 of 1 equivalent ~excess where compound and T which possess Formula IV are the chloro , bromo or iodo , in presence or absence of di (C1- C4alkyl) aniline , preferably , diethylaniline , making use of solvent (dichloroethane , DMF , dimethyl sulfoxide (DMSO) or such as acetamide) or, 180 ° , preferably , approximately 100 ° ~ approximately 150 ° it can produce byfact that it reacts with temperature .

Or, as for compound which possesses Formula II where T is the chloro , bromo or iodo , T—OSO2CF3 in sulfolane , DMSO , DMF or acetonitrile or other suitable inert solvent ,approximately 60 ° ~ approximately 180 ° can produce compound and the halogenation sodium or potassium to which Formula II which is corresponds, by fact that itreacts with temperature .

T—OSO2CF3 in THF , methylene chloride , dioxane , ether or toluene or other suitable inert solvent , approximately 0 ° ~approximately 50 ° , preferably , approximately 0 ° ~ can produce the compound of Formula II which is, by fact that almost it reacts with temperature of room temperature compound and Tf2O which possess the Formula IV , in under existing of triethylamine or pyridine or other base .

[0048]

Or, almost room temperature ~ approximately 150 ° , preferably , approximately 40 ° ~ approximately 100 ° it can produce compound which possesses the Formula II where T is chloro , bromo or iodo , by fact that itreacts with temperature compound which possesses Formula V and, (C1- C7alkyl)-nitrile and Cu (I) T2 (In Formula, T is chloro , bromo or iodo .), in in acetonitrile , acetone , methylene chloride , THF , dioxane , benzene , toluene , dichloroethane , DMF , DMSO or N- methyl pyrrolidinon (NMP) or other suitable inert solvent .

[0049]

Wがシアノである式 III を有する化合物は、Tがクロロ、ブロモまたはヨードである式 II の対応する化合物と、シアニ化カリウム、シアニ化銅、シアニ化ナトリウムまたはシアニ化ジ(C1-C4アルキル)アルミニウムとを、ジメチルスルホキシド、DMF、トルエンまたはキシレンなどの適当な不活性溶媒中においてほぼ室温～約180℃、好ましくは、約60℃～約150℃の温度で、Pd(II)OAcまたはPd(O)(PPh₃)₄を用いてまたは用いることなく反応させることによって製造できる。

[0050]

Wが-CHOまたは-COOHである式 III を有する化合物は、Tがブロモまたはヨードである式 II の化合物と、t-BuLi、s-BuLiまたはn-BuLiなどの有機リチウム試薬とを、THF、ジオキサン、エーテル、ベンゼンまたは塩化メチレンなどの適当な不活性溶媒中において約-120℃～ほぼ室温、好ましくは、約-110℃～約-60℃の温度で反応させた後、DMFまたはCO₂(気体またはドライアイス)などの適当な求電子試薬で急冷して、Wが-CHOおよび-COOHである式 III を有する化合物をそれぞれ与えることによって製造できる。

[0051]

一般的な有機化学情報を、本明細書中で論評された反応順序の一つが変更されうる全ての場合に当てはめることができるということが理解される。

反応順序の変更は、実行可能である合成のいずれかの段階で保護基を用いるまたは合成のいずれか好都合な段階でエステル基を対応するC1-C4アルキル基に還元するなどの、ある順序の特定の段階での特定の反応の実行可能性に基づく。

R3がブロモ、クロロ、-COO(C1-C4アルキル)または-COOHである式Iを有する化合物は、文献で記載された方法により、R3が(C1-C4アルキル)、-O(C1-C4アルキル)、Fまたは-S(C1-C4アルキル)である対応する化合物に変換することができる。

この変換は、特定の合成の最後の段階で行われる必要はないがむしろ、初期の段階でより好都合に行われる。

[0052]

R3が-O-(C1-C4アルキル)または-S(C1-C4アルキル)である式Iまたは本明細書中に

[0049]

compound which possesses Formula III where W is cyano, almost room temperature ~ approximately 180 °, preferably, approximately 60 ° -approximately compound and potassium cyanide, copper cyanide, sodium cyanide or cyanide to which Formula II where T is chloro, bromo or iodo corresponds conversion di (C1- C4alkyl) aluminum, in in dimethyl sulfoxide, DMF, toluene or xylene or other suitable inert solvent 150 ° with temperature, It can produce by fact that it reacts without using Pd (II) OAc or Pd (0) (PPh₃) making use of 4 or.

[0050]

W -CHO or -COOH compound which possesses Formula III which is, approximately - 120 ° - almost room temperature, preferably, approximately - 110 ° -approximately - 60 ° with temperature after reacting, quench doing with DMF or CO₂ (gas or dry ice) or other suitable electrophilic reagent compound and t- BuLi, s- BuLi or n- BuLi or other organolithium reagent of Formula II where T is bromo or iodo, in in the THF, dioxane, ether, benzene or methylene chloride or other suitable inert solvent, -CHO and -COOH it can produce W by fact that compound which possesses Formula III which is is given respectively.

[0051]

general organic chemistry data, in case of all which one of reaction sequence which is criticized in this specification can be modified what understands it is possible to fit.

Modification of reaction sequence uses protecting group with step of any of synthesis which is a executable or with any conducive step of synthesis the ester group it is based on executable characteristic of specific reaction with specific step of order which is or other, which is reduced in C1- C4alkyl group which corresponds.

R3 bromo, chloro, - COO (C1- C4alkyl) or -COOH as for compound which possesses the Formula I which is, R3 (C1- C4alkyl), -O (C1- C4alkyl), F or -S is (C1- C4alkyl) with method which is stated with literature, and it can convert to compound which corresponds.

this conversion does not have necessity to be done with last step of specific synthesis, but rather, with from step of the initial stage it can be done in conducive.

[0052]

R3 -O- (C1- C4alkyl) or -S as for compound which possesses the ether system which is stated in Formula I or this

記載の他の式を有する化合物は、R3がクロロ、ブロモまたはヨードである対応する化合物と、C1-C4アルカノールまたはC1-C4アルカンチオールなどの求核試薬とを、有機塩基または無機塩基と一緒に反応させることによって製造できる。

この反応に適した塩基には、ナトリウムおよび水素化ナトリウムが含まれる。

R3がフルオロである式または本明細書に記載の他の式のいずれかを有する化合物は、R3がクロロである対応する化合物と、フッ化テトラブチルアンモニウムとを、DMSO、塩化メチレンまたはテトラヒドロフランなどの適当な不活性溶媒中で反応させることによって製造できる。

テトラヒドロフランが好ましい。

その反応温度は、ほぼ室温～約180℃でありうる。

THF、エーテルまたはジオキサンなどの適当な不活性溶媒中においてほぼ室温～約100℃の温度でLiAlH4/AlCl3を用いる、R3がエステルである化合物の還元は、R3がメチルである対応する化合物を与える。

Bが-COOHである化合物の、Bが-CO(C1-C3アルキル)である対応する化合物への変換は、当該技術分野において周知の方法を用いて行うことができる。

標準的な文献法を用いる、Bが-CO(C1-C3アルキル)である化合物の還元は、R3が(C1-C4アルキル)誘導体の変形の一つである化合物を与えるであろう。

[0053]

6員環の右側がベンゾ環、ピリド環、ピリミド環またはピリダジノ環であり、(R)nが、式IVで定義の0～3個の置換基であり、そしてR3、R5およびR7が、式IVに関して上に定義の通りである式IV-aを有する化合物は、スキーム1で示されたように、6員環がベンゾ環、ピリド環、ピリミド環またはピリダジノ環であり、(R)nが、式IVの化合物について前に定義された置換基である0～3個の置換基であり、そしてX1がBrまたはIである式VI-aの化合物から出発して製造することができる。

式VII-aを有する化合物は、文献に記載されたように(Tetrahedron Lett., 37, 1043-1044, 1996; Tetrahedron, 36, 3111-4, 1995; J. Chem. Soc. Chem. Commun., 2551-2553, 1995; J. Org. Chem., 49, 5237-5243, 1984; Synlett, 765-766, 1995; Synlett, 207, 1992 を参照

specification which is a (C1-C4alkyl), R3 is chloro, bromo or iodo and compound and C1-C4alkanol or the C1-C4alkane thiol or other nucleophilic reagent which correspond, can be produced by fact that it reacts with organic base or inorganic base together.

sodium and sodium hydride are included in base which is suited for this reaction.

As for compound which possesses any of other type which is stated in Formula I or this specification where R3 is fluoro, the R3 is chloro and compound and tetrabutylammonium fluoride which correspond, can be produced by DMSO, methylene chloride or fact that it reacts in tetrahydrofuran or other suitable inert solvent.

tetrahydrofuran is desirable.

reaction temperature can almost room temperature ~ approximately 180 ° with.

Almost room temperature ~ approximately 100 ° LiAlH4/AlCl3 is used with temperature in THF, ether or dioxane or other suitable inert solvent, as for reduction of compound where the R3 is ester, R3 is methyl and compound which corresponds is given.

B-COOH, B of compound which is -CO (C1-C3alkyl) and can convert to compound which corresponds, in this said technological field to do making use of widely known method.

standard literature method is used, B-CO as for reduction of compound which is a (C1-C3alkyl), probably will give compound where R3 is the one of deformation of (C1-C4alkyl) derivative.

[0053]

6-member ring right side with benzo ring, pyrido ring, [pirimido] ring or [piridajino] ring, (R)n, with Formula IV with substituent 0-3 of definition, and R3, R5 and the R7, as for compound which possesses Formula IV-a as in definition on regard to Formula IV, way it is shown with scheme 1, 6-member ring with benzo ring, pyrido ring, [pirimido] ring or [piridajino] ring, (R)n, with substituent 0-3 it is a substituent which is defined before concerning compound of Formula IV, and starting from compound of the Formula VI-a where X1 is Br or I, it can produce.

Way it is stated with literature, (Tetrahedron Letters (0040-4039, TELEAY), 37 and 1043-1044 and 1996; Tetrahedron (0040-4020, TETRAB), 36 and 3111-4 and 1995; Journal of the Chemical Society, Chemical Communications (0022-4936, JCCCAT), 2551-2553 and 1995; Journal of Organic Chemistry (0022-3263, JOCEAH), 49, 5237-5243 and

されたい)、スズキ(Suzuki)カップリング、スティル(Stille)カップリングまたはウルマン(Ullman)ピアリール合成を用いて製造することができる。

適当な反応条件の例は、(a)X1がBrまたはIである式 VII-a の化合物と、水性炭酸ナトリウム、水性水酸化ナトリウム、Ba(OH)2、Cs2CO3、K3PO4、10% TIOH、ナトリウム若しくはカリウム(C1-C4アルコキシド)などの塩基およびR5-B(OH)2とを、触媒量(0.5モル%~50モル%)のPd(O)またはPd(III)化合物の存在下において、ラセミまたはキラルのホスフィリガンド、好ましくは、Pd(PPh3)4と一緒に、ジメチルシエタン(DME)、N、N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ベンゼン、ジメチルアセタミド(DMA)、エタノールなどのC1-C6アルカノール、ジオキサン、N-メチルピロリジノン(NMP)またはジオキサンなどの適当な不活性溶媒中、約25°C~約150°C、好ましくは、ほぼ室温~約120°Cの温度で反応させることである。

[0054]

或いは、式 VII-a を有する化合物は、文献で記載された方法を用いて製造することができる
 (Tetrahedron, 49, 49-64, 1993) ;
 Chem. Ber. 93, 2479-2484, 1960 ;
 Can. J. Chem., 38, 1445, 1960 ;
 Can. J. Chem., 38, 2152-2158, 1960 ;
 Pol. J. Chem., 66, 801-805, 1992 ;
 Chem. Pharm. Bull., 31, 3460-3464, 1983 を参照されたい。

[0055]

式 VIII-a を有する化合物は、ニトロ基をアミノ基に還元する既知の方法を用いて製造することができる。

好ましい方法は、炭素上5~10%パラジウム(Pd/C)を酢酸エチル、ベンゼン、THFまたはC1-C4アルカノールなどの不活性溶媒中において約14psi~約55psiの圧力、ほぼ室温で用いる水素化である。

[0056]

式 IV-a を有する化合物は、式 R3-C(O)-C(H)(R7)-COO(C1-C2アルキル)を有する化合物の式 VIII-a の化合物を、酸またはルイス酸の存在下において溶媒を用いてまたは用いることなく加熱することによって製造できる。

このような反応条件の例は、(a)ポリリン酸中で加熱すること；(b)ディーン-スターク(Dean-Stark)

1984; Synlett, 765-766, 1995; Synlett, 207, 1992 was referred to be), it can produce compound which possesses Formula VII - a, making use of Suzuki (Suzuki) coupling, [Stille] (Stille) coupling or Ullman (Ullman) biaryl synthesis.

As for example of suitable reaction condition, compound and aqueous sodium carbonate, aqueous sodium hydroxide, Ba of Formula VI - a where (a) X1 is Br or I (OH) 2, Cs2CO3, K3PO4, 10% TIOH, sodium or potassium (C1-C4alkoxide) or other base and R5-B (OH) 2, Pd of catalyst amount (0.5 mole% ~50mole%) (O) or in under existing of Pd (III) compound, phosphino ligand, preferably, Pd of racemic or chiral (PPh3) in 4 and simultaneous, dimethoxyethane (DME), N,N-dimethylformamide (DMF), benzene, dimethylacetamide (DMA), ethanol or other C1-C6alkanol, dioxane, N-methyl pyrrolidone (NMP) or in dioxane or other suitable inert solvent, approximately 25 ° - approximately 150°, preferably, almost room temperature ~ approximately 120 ° it is to react with temperature.

[0054]

Or, it can produce compound which possesses Formula VII - a, making use of method which is stated with literature (Tetrahedron (0040 - 4020, TETRAB), 49 and 49 - 64 and 1993; Chemische Berichte (0009 - 2940, CHBEAM) 93 and 2479 - 2484 and 1960; Canadian Journal of Chemistry (0008 - 4042, CJCHAG), 38, 1445 and 1960; Canadian Journal of Chemistry (0008 - 4042, CJCHAG), 38 and 2152 - 2158 and 1960; Pol. J. Chem., 66, 801-805, 1992; Chemical & Pharmaceutical Bulletin (0009 - 2363, CPBTAL), 31, 3460 - 3464 and 1983 was referred to be).

[0055]

It can produce compound which possesses Formula VIII - a, making use of the known method which reduces nitro group in amino group.

preferred method pressure, of approximately 14 psi ~ approximately 55 psi is hydrogenation which is almost used with room temperature 5 - 10% palladium (Pd/C) on carbon in in ethylacetate, benzene, THF or C1-C4alkanol or other inert solvent.

[0056]

Type R3-C (O) -CH (R7) -COO compound of Formula VIII - a of compound which possesses (C1-C2alkyl), in under existing of acid or Lewis acid it can produce compound which possesses Formula IV - a, by fact that it heats without using making use of solvent or.

Example of reaction condition a this way heating in (a) polyphosphoric acid; making use of (b) Dean-Stark

トラップ装置を用いてトルエン、ベンゼンまたはキシレン中において触酸媒(p-TsOH、硫酸、HCl(g)などの存在下で加熱すること;および(c)ジクロロエタン、Ph₂Oまたはダウサーム(Dowtherm)Aなどの適当な溶媒中においてSnCl₄、ZnCl₂/HClまたはAlCl₃などのルイス酸の存在下で加熱することである。

[0057]

6員環の右側がベンゾ環、ピリド環、ピリミド環またはピリダジノ環であり、(R)_nが、式IVで定義の0~3個の置換基であり、そしてR₃、R₅およびR₇が、式IVに関して上に定義の通りである式IV-bおよびVaを有する化合物は、スキーム2で示されたように、6員環がベンゾ環、ピリド環、ピリミド環またはピリダジノ環であり、(R)_nが、式IVの化合物について前に定義された置換基である0~3個の置換基であり、X₁がBrまたはIであり、そしてW₁がCN、-CONH₂または-COO(C₁-C₂アルキル)である式VI-bの化合物から出発して製造することができる。

式VI-bの化合物のVIII-bへの変換は、式VI-aの化合物の式VIII-aの化合物への変換について上に記載されたのと同様の方法によって行うことができる。

式IV-bおよびVaを有する化合物は、スキーム2で示されたように、W₁がそれぞれ-COO(C₁-C₂アルキル)およびCNである式VIII-bの化合物を、適当なR₃C(O)CH₂COO(C₁-C₄アルキル)と一緒に、SnCl₄、AlCl₃、TiCl₃またはZnCl₂などのルイス酸の存在下においてジクロロエタン中で還流しながら加熱することによって製造できる。

H₂O/(C₁-C₄アルコール)中で還流しながら水酸化ナトリウムを用いる。または水/THF若しくは水/ジオキサン中において室温~還流の温度で水酸化リチウムを用いるIV-bおよびVaの塩基加水分解に続いて、油浴中において約140°C~約180°Cの温度で加熱することによって脱炭酸を行って、式IV-cおよびVbを有する化合物をそれぞれ与える。

[0058]

式IV-dを有する化合物は、スキーム3で示されたように、W₁が-COO(C₁-C₂アルキル)または-CONH₂である式VIII-bの化合物と、(R₃CO)₂OまたはR₃COOHまたはR₃C(O)(C₁-C₂アルキル)₃とを、酢酸中またはトルエン、ジオキサン、アセトニトリル、塩化メチレン若しくはクロロホルムなどの適当な不活性有機溶媒中において25°C~約150°Cの温度で、好

(Dean-Stark) trap equipment is SnCl₄, ZnCl₂/HCl or to heat under existing of the AlCl₃ or other Lewis acid heating under existing of acid catalyst (Such as p-TsOH, sulfuric acid, HCl(g)) in in toluene, benzene or the xylene; and in (c) dichloroethane, Ph₂O or in [dausaamu] (Dowtherm) A or other suitable solvent.

[0057]

6-member ring right side with benzo ring, pyrido ring, [pirimido] ring or [piridajino] ring, (R)_n, with Formula IV with substituent 0-3 of definition, and R₃, R₅ and the R₇, as for compound which possesses Formula IV-b and Va as indefinition on in regard to Formula IV, way it is shown with scheme 2, 6-member ring benzo ring, pyrido ring, With [pirimido] ring or [piridajino] ring, (R)_n, with substituent 0-3 it is a substituent which is defined before concerning compound of Formula IV, X₁ with Br or I, and W₁ CN, -CONH₂ or -COO starting from compound of Formula VI-b which is a (C₁-C₂alkyl), it can produce.

Can convert to VIII-b of compound of Formula VI-b, that it was statedon, concerning conversion to compound of Formula VIII-a of compound of Formula VI-a to do with similar method.

As shown with scheme 2, while W₁ respectively -COO (C₁-C₂alkyl) and suitable R₃C(O)/CH₂COO (C₁-C₄alkyl) with together, reflux using compound of the Formula VIII-b which is a CN, in dichloroethane in under existing of SnCl₄, AlCl₃, TiCl₃ or ZnCl₂ or other Lewis acid, it can produce compound which possesses Formula IV-b and the Va, by fact that it heats.

While reflux doing in H₂O/ (C₁-C₄alcohol), it uses sodium hydroxide, following base hydrolysis of IV-b and Va which use lithium hydroxide with the temperature of room temperature ~reflux or in water/THF or in water/dioxane, approximately 140 ° - approximately 180 ° doing decarboxylation by fact that it heats with temperature in in oil bath, compound which possesses Formula IV-c and Vb is given respectively.

[0058]

As for compound which possesses Formula IV-d, as shown with scheme 3, while 25 ° - approximately 150 ° with temperature, preferably, reflux doing the W₁ -COO (C₁-C₂alkyl) or -CONH₂ compound of Formula VIII-b which is and, (R₃CO)₂O or R₃COOH or R₃C(O)(C₁-C₂alkyl)₃, in in or toluene, dioxane, acetonitrile, methylene chloride or the chloroform or other suitable inactive organic solvent acetic acid after reacting, 85% phosphoric acid or acetic acid,

ましくは、還流しながら反応させた後、85%リン酸または酢酸、塩酸若しくは硫酸などのほぼ水性酸、好ましくは、50〜85%リン酸中で加熱することによって製造できる。

或いは、W1が-COO(C1-C2アルキル)または-CONH2である式 VIII-b の化合物を、式 R3CONH2 の化合物と一緒に約180°C〜約230°Cの温度で加熱することは、式 IV-d の化合物を与えるであろう。

式 V-c を有する化合物は、スキーム3で示されたように、W1がCNである式 VIII-b の化合物を、式 R3CONH2 を有する過剰の化合物と一緒にほぼ還流温度で加熱することによって製造できる。

[0059]

XがO、SまたはNR8である式 I-A を有する化合物は、スキーム4で示されたように、式 IX を有する化合物で出発して製造することができる。

R4がHであり且つXがOである式Xを有する化合物は、例えば、LiAlH4または水素化ジソブチルアルミニウムをTHF、エチルエーテルまたはジオキサン中においてほぼ室温〜ほぼ還流温度の温度で用いて、式 IX の対応する化合物を還元することによって製造できる。

R4が水素であり且つXが硫黄である式Xを有する化合物は、-CH2OH基の対応する-CH2SH基への交換について文献で知られている標準法によって製造できる。

文献で記載された方法を用いてPCC(クロロクロム酸ピリジニウム)を用いる、R4がHであり且つXがOである式Xの化合物の酸化は、ホルミル基を有する対応する化合物を与えるであろう。

このようなホルミル基に対するグリニャール付加(式 R4MgBr を有するグリニャール試薬を用いる)は、R4が式IIについて前に定義の通りである式Xの化合物を与えるであろう。

標準的な文献法を用いるこのようなホルミル基の還元的アミノ化は、R4がHであり且つXがNである式Xの化合物を与えるであろう。

或いは、式 IX の化合物のカルボン酸の対応する-CONR8基への交換に続いて、BH3・DM SまたはLiAlH4を用いる還元は、R4がHであり且つXがNR8である式Xの化合物を与えるであろう。

[0060]

hydrochloric acid or sulfuric acid or other it can produce by fact that almost it heats in aqueous acid, preferably, 50-85% phosphoric acid.

Or, W1 -COO (C1- C2alkyl) or -CONH2 compound of Formula VIII - b which is, the compound of type R3CONH2 and together approximately 180 ° -approximately 230 ° as for heating with temperature, probably will give compound of Formula IV - d.

compound which possesses Formula V - c, as shown with scheme 3, can produce compound of Formula VIII - b where W1 is CN, by the compound of excess which possesses type R3CONH2 and fact that almost it heats together with reflux temperature.

[0059]

As shown with scheme 4, starting with compound which possesses the Formula IX, it can produce compound which possesses Formula I - A where the X is O, S or NR8.

R4 being H, and almost room temperature ~ almost using with the temperature of reflux temperature for example LiAlH4 or isobutylaluminum hydride in in THF, ethyl ether or the dioxane, it can produce compound which possesses Formula X where the X is O, by fact that it reduces compound to which the Formula IX corresponds.

R4 being hydrogen, and it can produce compound which possesses Formula X where X is sulfur, with standard method which is known with literature concerning conversion to -CH2SH group where -CH2OH group corresponds.

PCC (pyridinium chlorochromate) is used making use of method which is stated with the literature, R4 being H, and compound where oxidation of the compound of Formula X where X is O has formyl group and corresponds probably will be given.

Grignard addition (Grignard reagent which possesses type R4MgBr it uses) for formyl group a this way R4 probably will give compound of Formula X as in definition before concerning Formula I.

this, reductive amination of kind of formyl group which uses standard literature method, the R4 being H, and probably will give compound of Formula X where X is N.

Or, -CONR8 where carboxylic acid of compound of Formula IX corresponds following conversion to basis, reduction which uses BH3*DMS or LiAlH4, R4 being H, and probably will give the compound of Formula X where X is NR8.

[0060]

式I-AおよびI-Cを有する化合物は、スキーム4で示されたように、それぞれ式XおよびIXを有する化合物から、XがS、NR8またはOである式Xの化合物と、式R6CHOまたはR6CH(OC1-C2アルキル)2を有する化合物および酸触媒(p-TsOH、HCl、HBr、H2SO4またはHClなど)とを、ディーン-スタークトラップ装置下または無水硫酸ナトリウムの存在下において、トルエン、キシレンまたはベンゼンなどの不活性溶媒、好ましくは、トルエン中、0~10当量の水と一緒に約70℃~約160℃の温度で反応させることによって製造できる。

式I-BおよびI-Dを有する化合物は、それぞれ式XおよびIXを有する化合物と、トリホスゲンまたはチオホスゲンおよびトリエチルアミンまたはピリジンなどの塩基とを、塩化メチレン、THF、ジオキサン、エーテル、ベンゼン、クロロホルムなどの不活性有機溶媒、好ましくは、塩化メチレンまたは乾燥THF中において約0℃~約25℃の温度で反応させることによって製造できる。

[0061]

式I-G、I-E、I-QおよびI-Fを有する化合物は、スキーム5で示されたように、XがOHである式Xを有する化合物で出発して製造することができる。

式XIを有する化合物は、式Xの化合物と過剰の塩化チオニルとを、無水塩化メチレン中においてほぼ室温で反応させることによって製造できる。

次に、その溶媒および過剰の塩化チオニルを除去し、そしてその残留物と、式Na-、K-若しくはLi-CR4(COOC1-C4アルキル)2またはNa-、K-若しくはLi-CR4(CN)を有する化合物とを、DMSO、THF、NMP、スルホランまたはC1-C4アルカノールなどの適当な溶媒中においてほぼ室温~約100℃の温度、好ましくは、ほぼ室温で反応させる。

式I-Qを有する化合物は、文献で知られている標準的なアミド環化法を用いて製造することができる。

このような方法には、酸環化(40~85%リン酸中において約100℃~約150℃の温度で加熱すること;水性酢酸/HCl中で加熱すること、または塩基加水分解、脱炭酸に続くアミド環化など)が含まれる。

式I-Eを有する化合物は、式I-Qを有する化合物の臭素化に続く塩基(DBUまたはDBNな

As for compound which possesses Formula I - A and I - C, as shown with scheme 4, from respective Formula X and compound which possesses IX, compound and type R6CHO or R6CH of the Formula X where X is S, NR8 or O (OC1-C2alkyl) compound and the acid catalyst (Such as p-TsOH, HCl, HBr, H2SO4 or HCl) which possess 2, in under Dean-Stark trap equipment or under existing of the anhydrous sodium sulfate, in toluene, xylene or benzene or other inert solvent, preferably, toluene, water of 0 - 10 equivalent and together approximately 70 ° - approximately 160 ° it can produce by fact that it reacts with temperature .

Approximately 0 ° - approximately 25 ° it can produce compound which possesses Formula I - B and I - D, by fact that it reacts with the temperature respective Formula X and compound and tri phosgene or thio phosgene and triethylamine or pyridine or other base which possess IX, in in methylene chloride, THF, dioxane, ether, benzene, chloroform or other inactive organic solvent, preferably, methylene chloride or dry THF .

[0061]

As shown with scheme 5, starting with compound which possesses the Formula X where X is OH, it can produce compound which possesses Formula I - G, I - E, I - Q and I - F.

It can produce compound which possesses Formula XI, by fact that almost it reacts with room temperature compound of Formula X and thionyl chloride of excess, in in anhydrous methylene chloride .

Next, it removes solvent and thionyl chloride of excess, almost the room temperature ~ approximately 100 ° temperature, preferably, almost it reacts with room temperature and residue and type Na-, K- or Li- CR4 (COOC1- C4alkyl) 2 or compound which possesses Na-, K- or Li- CR4 (CN), in in DMSO, THF, NMP, sulfolane or C1- C4alkanol or other suitable solvent .

It can produce compound which possesses Formula I - Q, making use of the standard amide cyclization which is known with literature .

acid cyclization (Approximately 100 ° - approximately 150 ° heating with temperature; it heats in aqueous acetic acid /HCl in 40 - 85% phosphoric acid, or follows base hydrolysis, decarboxylation such as amide cyclization which) is included in method a this way.

It can produce compound which possesses Formula I - E, with base (Such as DBU or DBN) removal which follows

ど)脱離によって製造することができる。

式I-FおよびI-Gを有する化合物は、BH₃・DMSまたはTHF中のBH₃と一緒にまたはTHF中のLiAlH₄と一緒に加熱するなどの標準的な還元法により、それぞれ式I-QおよびI-Eを有する化合物を還元することによって得ることができる。

[0062]

(R)

nが、R₄、R₆、R₈、R₉またはR₁₂などの0～3個の置換基である式I-H～I-Lを有する化合物は、スキーム6で示されたように、XがNR₈、OまたはSである式XIIの化合物で出発して製造することができる。

式XIIIを有する化合物は、式XIIの対応する化合物と、アシルハライド(X₁CH(R₆)COL(X₁は、クロロ、ブロモ、ヨード、メシレートまたはトシレートであり、そしてLは、クロロ、ブロモまたはヨードである)など)とを、トリ-(C₁～C₄アルキル)アミン、ピリジンまたは置換ピリジンなどの塩基の存在下において、塩化メチレン、クロロホルム、THF、DMSO、ジオキサン、エーテルまたはジメチキシアタン(DME)などの適当な溶媒中において約0℃～約180℃、好ましくは、ほぼ室温～約60℃の温度で反応させることによって製造できる。

式I-Hを有する化合物は、式XIIIを有する化合物と塩基とを反応させることによって製造できる。

この反応で用いるのに適した塩基には、ナトリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、リチウムジイソプロピルアミド、ブチルリチウム、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムジイソプロピルアミドおよび炭酸ナトリウムまたはカリウムが含まれる。

式I-Hを有する化合物の塩基でのアルキル化に続く、エーテル、THF、塩化メチレン、ジオキサン、ベンゼン、トルエンまたはDMEなどの適当な溶媒中においてHMPAを用いてまたは用いることなく約-78℃～ほぼ室温の温度でアルキルハライドを用いる急冷は、式I-Jを有する化合物を与えるであろう。

この反応に適した塩基には、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムジイソプロピルアミドおよびブチルリチウムが含まれる。

式I-HまたはI-Jを有する化合物と、BH₃・DMS、BH₃、水素化ジイソブチルアルミニウムま

bromination of compound which possesses Formula I - Q.

It can acquire compound which possesses Formula I - F and I - G, by fact that respective Formula I - Q and compound which possesses the I - E are reduced BH₃ in BH₃*DMS or THF and together or with LiAlH₄ in THF and or other standard reduction method which is heated together.

[0062]

(R)

n, as shown with scheme 6, starting with compound of the Formula XII where X is NR₈, O or S, can produce compound which possesses Formula I - H - I - L which is a substituent of R₄, R₆, R₈, R₉ or R₁₂ or other 0-3.

Approximately 0 ° - approximately 180 °, preferably, almost room temperature ~ approximately 60 ° it can produce compound which possesses Formula XIII, by fact that it reacts with temperature compound and acyl halide (Such as X₁CH(R₆)COL (As for X₁, with chloro, bromo, iodo, mesylate or tosylate, and as for L, it is a chloro, bromo or a iodo.)) to which Formula XII corresponds, in tri - (C₁ - C₄alkyl) amine, pyridine or underexisting of substituted pyridine or other base, in in methylene chloride, chloroform, THF, DMSO, dioxane, ether or dimethoxyethane (DME) or other suitable solvent.

compound which possesses Formula I - H can produce compound and the base which possess Formula XIII by fact that it reacts.

sodium, sodium hydride, potassium hydride, lithium diisopropyl amide, butyl lithium, lithium bis (trimethylsilyl) amide, sodium diisopropyl amide and sodium carbonate or potassium are included in the base which is suited in order to use with this reaction.

It follows alkylation with base of compound which possesses the Formula I - H, in in ether, THF, methylene chloride, dioxane, benzene, toluene or DME or other suitable solvent approximately - 78 ° - quench which almost uses alkyl halide with temperature of room temperature probably will give compound which possesses Formula I - J without using making use of HMPA or.

lithium diisopropyl amide, lithium bis (trimethylsilyl) amide, sodium diisopropyl amide and butyl lithium are included in base which issued for this reaction.

With Formula I - H or of compound and of BH₃*DMS, BH₃, isobutylaluminum hydride or lithium aluminum hydride or

たは水素化アルミニウムリチウムなどの還元剤との反応は、それぞれ式I-KまたはI-Iを有する化合物を与えるであろう。

式I-HまたはI-Jを有する化合物とPOCl₃またはPCl₅との反応に続く、基R₆を有する有機金属物質(R₆3AlまたはR₆2Znなど)との反応は、N-R₅残基の隣の原子に追加のR₆置換基を有する式I-IまたはI-Kを有する化合物を生じるであろう。

[0063]

式I-M~I-Pを有する化合物は、スキーム7で示されたように、スキーム6で記載されたのと同様の方法によって製造することができる。

式I-N、I-OおよびI-Pで示されたような二重結合形成は、文献で知られている標準法を用いて、臭素化に続く脱離によって行うことができる。

或いは、式I-N、I-OおよびI-Pを有する化合物は、式I-Mを有する化合物と塩基とを反応させ、そしてPhSeSePh、PhSSO₂Ph、PhSSOPh、PhSSPhまたは等価物質で急冷した後、NaO₄を用いる酸化および塩基を用いる脱離を行って製造することができる。

式IX、XおよびXIVを有する化合物などの単環式ピリジンまたはピリミジン出発物質は、米国を指定し、そして1995年5月18日に出願され且つ1995年12月21日に公開されたPCT特許出願第PCT/IB95/00373号で記載されたのと同様の方法によって製造することができる。

[0064]

式の化合物の酸付加塩は、対応する遊離塩基の溶液または懸濁液を1化学当量の薬学的に許容する酸で処理することによって慣用法で製造することができる。

慣用的な濃縮または結晶化の技術を用いて、塩を単離することができる。

適当な酸を代表するものは、酢酸、乳酸、コハク酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、安息香酸、ケイ皮酸、フマル酸、硫酸、リン酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、スルファミン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などのスルホン酸および関連酸である。

[0065]

式を有する化合物およびそれらの薬学的に許容する塩(以下、集会的に「本発明の活性化合物」と称する)は、1回かまたは多数回用量で単

other reductant which possesses I-I reaction of respective Formula I-K or probably will give compound which possesses I-I.

organometal substance which follows with Formula I-H or of compound and thereaction of POCl₃ or PCl₅ which possesses I-J, possesses Group R₆ (R₆3Al or such as R₆2Zn) with reaction probably will cause Formula I-I which possesses additional R₆ substituent in atom of next door of the N-R₅ residue or compound which possesses I-K.

[0063]

As shown with scheme 7, that it was stated with scheme 6, it can produce compound which possesses Formula I-M-I-P, with similar method.

To do with removal which follows bromination making use of standard method which is known with literature, it is possible double bond kind of formation which is shown with Formula I-N, I-O and I-P.

Or, compound and base which possess Formula I-M reacting, and the quench after doing, doing oxidation which uses NaO₄ and removal which uses base with PhSeSePh, PhSSO₂Ph, PhSSOPh, PhSSPh or equivalent substance quality, it can produce the compound which possesses Formula I-N, I-O and I-P.

That compound or other monocyclic pyridine or pyrimidine starting substance which possesses Formula IX, X and XIV appointed United States, and was applied in 1995 May 18 days and was stated with PCT Patent Application PCT/IB95/00373 number which is released in 1995 December 21 days it can produce with similar method.

[0064]

By fact that solution or suspension of free base which corresponds is treated with pharmacologically acceptable acid of I chemical equivalent it can produce acid addition salt of compound of formula, with conventional method.

Making use of technology of usual concentration or crystallization, salt can be isolated.

Those which represent suitable acid are acetic acid, lactic acid, succinic acid, maleic acid, tartaric acid, citric acid, gluconic acid, ascorbic acid, benzoic acid, cinnamic acid, fumaric acid, sulfuric acid, phosphoric acid, hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, sulfamic acid, methane sulfonic acid, benzenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid or other sulfonic acid and related acid.

[0065]

one time or with multiple times dose or it can prescribe compound and those pharmacologically acceptable salt (Below, in collective [active compound of this invention])

独または薬学的に許容しうる担体と一緒に投与することができる。

適当な医薬用担体には、不活性固体希釈剤または増量剤、滅菌水溶液、油(例えば、ラッカセイ油、ゴマ油)および各種有機溶媒が含まれる。

次に、式Iを有する新規化合物および薬学的に許容しうる担体を混合することによって形成された医薬組成物は、錠剤、散剤、口中錠、乳剤、油状軟ゲル剤、シロップ剤、注射用液剤等のような様々な剤形で容易に投与することができる。

これら医薬組成物は、所望ならば、着香剤、結合剤、賦形剤等のような追加成分を含有しうる。

例えば、経口投与用には、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウムおよびリン酸カルシウムなどの種々の賦形剤を含有する錠剤を、デンプン、メチルセルロース、アルギン酸および各種の錯ケイ酸塩などの種々の崩壊剤の他に、ポリビニルピロリドン、スクロース、ゼラチンおよびアラビアガムなどの結合剤と一緒に用いることができる。

更に、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよびタルクなどの滑沢剤は、しばしば、錠剤成形用に有用である。

同様の種類の固体組成物も、軟および硬充填ゼラチンカプセル剤中の充填剤として用いることができる。

これに好ましい材料には、ラクトースまたは乳糖および高分子量ポリエチレングリコールが含まれる。

経口投与用に水性懸濁剤またはエリキシル剤が望まれる場合、その中の必須活性成分は、種々の甘味剤または着香剤、着色剤または色素、そして所望ならば、乳化剤または懸濁化剤と、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリンおよびそれらの組合せなどの希釈剤と一緒に混合することができる。

[0066]

非経口投与用には、本発明の活性化合物またはその薬学的に許容しうる塩をゴマ油若しくはラッカセイ油、水性プロピレングリコールまたは滅菌水溶液中に含有する液剤を用いることができる。

このような水性液剤は、必要ならば適当に緩衝されるべきであり、そしてその液体希釈剤は最

with it names) which possess Formula I , to pharmacologically acceptable support and simultaneous with alone .

inactivity solid diluent or extender , sterile water solution , oil (for example peanut oil , sesame oil) and various organic solvent are included in support for suitable pharmaceutical .

Next , it can prescribe pharmaceutical composition which was formed by fact that the novel compound and pharmacologically acceptable support which possess Formula I are mixed , easily with the pill , emulsion , oily soft gel agent , syrup , injectable liquid or other various formulation in tablets , powder , mouth .

These pharmaceutical composition , if it is a desire , can contain fragrance holding agent , binder , vehicle or other added component .

tablets which contains sodium citrate , calcium carbonate and calcium phosphate or other various vehicle , starch , methylcellulose , alginate acid and you can use for polyvinyl pyrrolidone , sucrose , gelatin and gum arabic or other binder and simultaneous for other than complex silicate or other various disintegrating agent of kind which is , in one for example oral dosage .

Furthermore , magnesium stearate , sodium lauryl sulfate and talc or other lubricant , often , are useful in one for tablets formation .

You can use also solid composition of similar types , as filler in the soft and hard fullness gelatin capsules .

lactose or lactose and high molecular weight polyethylene glycol are included in desirable material , in this .

When aqueous suspension agent or elixir is desired to one for oral dosage , if the necessary active ingredient among those is various sweetener or fragrance holding agent , colorant or pigment , and desire , it can mix with emulsifier or suspending agent and water , the ethanol , propylene glycol , glycerine and those combination or other diluent together .

[0066]

active compound or pharmacologically acceptable salt of this invention sesame oil or peanut oil , aqueous propylene glycol or the liquid which is contained in sterile water solution can be used to one for parenteral administration .

As for aqueous solution agent a this way , if it is necessary , it should be buffered suitably , and as for liquid diluent with

初に十分な食塩水またはグルコースで等張にされる。

これらの特別な水性液剤は、静脈内、筋肉内、皮下および腹腔内投与に特に適している。

用いられる滅菌水性基剤は全て、当業者に知られている標準的な技法によって容易に利用可能である。

【0067】

本発明の活性化合物の有効な投量は、医師によって一般的に知られているように、予定の投与経路並びに患者の年齢および体重などの因子に依存するであろう。

投量は、治療される特定の疾患にも依存するであろう。

例えば、ストレスに誘発された疾患、炎症性疾患、アルツハイマー病、胃腸疾患、神経性食欲不振、出血性ストレス並びに薬物およびアルコール離脱症状のための1日量は、概して、約0.1〜約50mg/kg(治療される患者の体重)であろう。

【0068】

本発明の活性化合物およびそれらの薬学的に許容しうる塩のCRFアンタゴニスト活性を測定するのに用いることができる方法は、Endocrinology, 116, 1653-1659 (1985) および Peptides, 10, 179-188 (1985) で記載されている。

IC50値として表わされる式Iの化合物の結合活性は、概して、約0.5ナノモル〜約10マイクロモルである。

【0069】

式Iを有する化合物のCRF結合タンパク質阻害活性を測定するのに用いることができる方法は、Brain Research, (1997), 745 (1,2), 248-256 で記載されている。

【0070】

【実施例】

本発明を次の実施例で更に詳しく説明する。

しかしながら、本発明は、これら実施例の具体的な詳細に制限されないということは理解されるであろう。

融点は補正されていない。

satisfactory saline or glucose it makes first isotonic .

These special aqueous solution agent especially are suitable for intravenous , intramuscular , subcutaneous and the intraperitoneal administration .

sterile aqueous base which is used is useable easily with standard technique which is known in all , person skilled in the art .

【0067】

effective dosage of active compound of this invention , in order to be known generally with physician , probably will depend on administration route of schedule and the age and body weight or other factor of patient .

dosage probably will depend on also specific disorder which the treatment is done.

daily dosage for disorder , inflammatory disease , Alzheimer's disease , gastrointestinal disorder , neurological loss of appetite , bleeding characteristic stress and drug and the alcohol separation disease which are induced in for example stress , generally, approximately probably is 0.1 - approximately 50 mg/kg (treatment body weight of patient which is done).

【0068】

method which can be used active compound of this invention and in order to measure CRF antagonist activity of those pharmacologically acceptable salt Endocrinology, 116, 1653-1659 (1985) and is stated with the Peptides, 10, 179-188 (1985).

binding activity of compound of Formula I which is displayed as IC 50 value, generally, is approximately 0.5 nanomole ~ approximately 10 micromole .

【0069】

method which can be used in order to measure CRF binding protein inhibiting activity of compound which possesses Formula I , Brain research , (1997), 745 (1 and 2), is stated with 248 -256.

【0070】

[Working Example (s)]

this invention furthermore is explained in detail with following Working Example .

But, as for this invention, as for notion that where you probably will understand exemplary of these Working Example it is not restricted in detail.

melting point is not done correction .

プロトン核磁気共鳴スペクトル(^1H NMR)および ^{13}C 核磁気共鳴スペクトル(^{13}C NMR)は、デューテロクロロホルム(CDCl_3)中溶液について測定されており、そしてピーク位置はテトラメチルシラン(TMS)より低磁場の百万分率(ppm)で表わされる。

ピークの形は次のように示される。

s, 一重線; d, 二重線; t, 三重線; q, 四重線; m, 多重線; b, 幅広。

[0071]

次の略語を実施例で用いる。

Ph=フェニル; iPr=イソプロピル; HRMS=高分解質量分析。

実施例 14-(ブチルエチルアミノ)-2, 6-ジメチル-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-5, 8-ジヒドロ-6H-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-7-オン4-クロロ-2, 6-ジメチル-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-5, 8-ジヒドロ-6H-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-7-オン(75mg, 0.227ミリモル)およびN-ブチルエチルアミン(65mg, 0.682ミリモル)のDMSO(1ml)中混合物を、135°Cの油浴中で15時間加熱した。

その反応混合物を水で急冷し、そして酢酸エチルで抽出した。

有機層を乾燥させ且つ濃縮して、粗製物質114mgを与えた。

ヘキサン中5%酢酸エチルを溶離剤として用いるシリカゲルカラム精製は、標題化合物50mgを無色油状物として与えた。

^1H NMR(CDCl_3) δ 6.95(s, 1H), 6.94(s, 1H), 3.2-3.55(m, 4H), 2.88-3.05(dd, 1H), 2.70-2.85(m, 1H), 2.55-2.70(m, 1H), 2.35(s, 3H), 2.25(s, 3H), 2.05(s, 3H), 1.97(s, 3H), 1.5-1.65(m, 2H), 1.3-1.5(m, 2H), 1.35(d, 3H), 1.2(t, 3H), 0.98(t, 3H)ppm。

[0072]

実施例 28-(1-エチルプロポキシ)-6-メチル-4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド[2, 3-b]ピラジン-2-オン2-クロロ-N-[4-(1-エチルプロポキシ)-6-メチル-2-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)アミノ]ピラジン-3-イル]アセトアミド(40mg, 0.099ミリモル)の乾燥THF中冷却溶液に対して、THF(0.3ml, 0.3ミリモル)中1.0Mリチウムビストリメチルシリルアミド(LiN

proton nuclear magnetic resonance spectrum (^1H Nmr) and ^{13}C nuclear magnetic resonance spectrum (^{13}C nmr) is measured concerning solution in the deuterokurorohorum] (CDCl_3), and peak position tetramethylsilane (TMS) from is displayed with million content (ppm) of low magnetic field.

Shape of peak is shown following way.

s, single line; d, double line; t, three superimposed line; q, four superimposed line; m, multiplet; b, wide.

[0071]

Following abbreviation is used with Working Example.

Ph=phenyl; iPr=isopropyl; HRMS=high resolution mass analysis.

Working Example 14-(butyl ethylamino) - 2 and 6-di methyl- 8- (2, 4 and 6-trimethyl phenyl) - 5 and 8-di hydro - 6H- pyrido [2 and 3-d] pyrimidine - 7-on 4-chloro - 2, 6-di methyl- 8- (2, 4 and 6-trimethyl phenyl) - 5 and 8-di hydro - 6H- pyrido [2 and 3-d] pyrimidine - 7-on (75 mg, 0.227millimole) and blend in DMSO (1 ml) of the N-butyl ethylamine (65 mg, 0.682millimole), 135 * 15 hours was heated in oil bath.

quench it did reaction mixture with water, and extracted with the ethylacetate.

Drying organic layer, and concentrating, it gave crude product quality 114 mg.

silica gel column purification which uses 5% ethylacetate in hexane as eluent gave title compound 50mg as colorless oil.

^1H nmr (CDCl_3) δ 6.95 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.2 - 3.55 (m, 4H), 2.88 - 3.05 (dd, 1H), 2.70 - 2.85 (m, 1H), 2.55 - 2.70 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.5 - 1.65 (m, 2H), 1.3 - 1.5 (m, 2H), 1.35 (d, 3H), 1.2 (t, 3H), 0.98 (t, 3H) ppm.

[0072]

Working Example 28- (1-ethyl propoxy) - 6-methyl- 4- (2, 4 and 6-trimethyl phenyl) - 3 and 4-di hydro - 1H- pyrido [2 and 3-b] pyrazine - 2-on 2-chloro - N- [4- (1-ethyl propoxy) - 6-methyl- 2- (2, 4 and 6-trimethyl phenylamino) - pyridine - 3-yl] - acetamide the cooled solution in dry THF of (40 mg, 0.099millimole) vis-a-vis, 1.0 M lithium bis trimethylsilyl amide (LiN (SiMe₃)₂) in THF (0.3 ml, 0.3millimole) - 78 * with with adding and temperature 1 hour after agitating, 30 minute was heated to room

(SiMe₃)₂を-78℃で加え且つその温度で1時間攪拌した後、室温まで30分間加温した。

その混合物を水で急冷し、そして酢酸エチルで抽出した。

有機層を乾燥させ且つ濃縮して、標題化合物38mgを黄褐色結晶として与えた。

その結晶を、ヘキサン中5%酢酸エチルを溶離剤として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物29mg(81%)を白色結晶、mp179~181℃として与えた。

¹H NMR(CDCl₃) δ 7. 75(s, 1H), 6. 95(s, 1H), 6. 09(s, 1H), 4. 22(s, 2H), 4. 22(m, 1H), 2. 32(s, 3H), 2. 17(s, 3H), 2. 16(s, 6H), 1. 71(m, 4H), 0. 97(m, 6H) ppm.

[0073]

実施例38-(1-エチルプロポキシ)-6-メチル-4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジン[2, 3-b]ピラジン8-(1-エチルプロポキシ)-6-メチル-4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-3, 4-ジヒドロ-1-H-ピリジン[2, 3-b]ピラジン-2-オン(13mg, 0. 0354ミリモル)および2Mボランジメチルスルフィド錯体(BH₃・DMS)(0. 044ml, 0. 0884ミリモル)の乾燥THF2ml中混合物を、還流しながら2時間加熱した。

その混合物をメタノール0. 2mlおよび濃塩酸(HCl)0. 2mlで急冷し、そして得られた混合物を室温で2時間攪拌した後、濃縮乾固させた。

その残留物を水で急冷し、飽和重炭酸ナトリウムで中和し、そして酢酸エチルで抽出した。

有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ且つ濃縮して、標題化合物14. 7mgを褐色結晶として与えた。

その結晶を、ヘキサン中10%酢酸エチルを溶離剤として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物9mgを無色油状物として与えた。

¹H NMR(CDCl₃) δ 6. 93(s, 2H), 6. 02(s, 1H), 4. 18(m, 1H), 3. 62(m, 2H), 3. 44(m, 2H), 2. 31(s, 3H), 2. 12(s, 9H), 1. 71(m, 4H), 0. 98(t, 6H) ppm.

[0074]

実施例48-(1-エチルプロポキシ)-1, 6-ジメチル-4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-

temperature .

quench it did blend with water, and extracted with the ethylacetate .

Drying organic layer , and concentrating, it gave title compound 38mg as yellow-brown crystal .

Refining crystal , with silica gel column chromatography which uses 5% ethylacetate in hexane as eluent , it gave title compound 29mg (81%) as white crystal , mp179~181° .

¹ Hnmr (CDCl₃<SB>3<SB> ;de 7.75 (s,1H) , 6.95 (s,1H) , 6.09 (s,1H) , 4.22 (s,2H) , 4.22 (m,1H) , 2.32 (s,3H) ,2.17 (s,3H) , 2.16 (s,6H) , 1.71 (m,4H) , 0.97 (m,6H) ppm .

[0073]

While Working Example 38- (1 -ethyl propoxy) - 6 -methyl-4- (2, 4 and 6 -trimethyl phenyl) - 1, 2, 3 and 4 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -b] pyrazine 8- (1 -ethyl propoxy) - 6 -methyl- 4- (2, 4 and 6 -trimethyl phenyl) - 3 and 4 -di hydro - 1H- pyrido [2 and 3 -b] pyrazine - 2-on (13 mg ,0.0354millimole) and blend in the dry THF 2ml of 2 Mborane dimethyl sulfide complex (BH₃*DMS) (0.044 ml ,0.0884millimole) reflux doing, 2 hours it heated.

blend methanol 0.2ml and concentrated hydrochloric acid (HCl) quench was done with 0.2 ml , and blend which is acquired 2 hours after agitating, the concentrated dry solid was done with room temperature .

quench it did residue with water, neutralized extracted with saturated sodium bicarbonate , and with ethylacetate .

Washing organic layer with brine , drying and and concentrating, it gave title compound 14.7mg as brown crystal .

Refining crystal , with silica gel column chromatography which uses 10% ethylacetate in hexane as eluent , it gave title compound 9mg as colorless oil .

¹ Hnmr (CDCl₃<SB>3<SB> ;de 6.93 (s,2H) , 6.02 (s,1H) , 4.18 (m,1H) , 3.62 (m,2H) , 3.44 (m,2H) , 2.31 (s,3H) ,2.12 (s,9H) , 1.71 (m,4H) , 0.98 (t,6H) ppm .

[0074]

Working Example 48- (1 -ethyl propoxy) - 1 and 6 -di methyl- 4- (2, 4 and 6 -trimethyl phenyl) - 3 and 4 -di hydro -

3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド[2, 3-b]ピラジン-2-オン-8-(1-エチルプロポキシ)-6-メチル-4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド[2, 3-b]ピラジン-2-オン(50mg, 0.136ミリモルの乾燥THF 3ml中、-78℃溶液に対して、THF(0.14ml, 0.14ミリモル)中1.0MのLiN[Si(CH₃)₃]2を-78℃で加えた。

その温度で20分間攪拌した後、その反応混合物を室温まで加温し、そして室温で一晩中攪拌した。

その混合物を水および飽和塩化ナトリウムで急冷し、そして酢酸エチルで抽出した。

有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ且つ濃縮して、金色油状物51mgを与えた。

その油状物を、ヘキサン中10%酢酸エチルを溶離剤として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物41mg(79%)を金色油状物として与えた。

¹H NMR(CDCl₃) δ 6.9(s, 2H), 6.17(s, 1H), 4.30(m, 1H), 4.01(s, 2H), 3.47(s, 3H), 2.30(s, 3H), 2.20(s, 3H), 2.01(s, 6H), 1.70(m, 4H), 0.97(t, 6H) ppm.

[0075]

実施例54-(1-エチルプロポキシ)-2-メチル-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-キノリン3-ペンタノール(5.8ml, 52.7ミリモルの乾燥THF(5ml)中溶液に対して、水素化ナトリウム(NaH)を少量ずつ10分間にわたって加えた。

4-クロロ-2-メチル-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-キノリン(4.0006g, 13.52ミリモルの乾燥THF(10ml)中溶液を加えた。

室温で10分間攪拌した後、15mlの乾燥DMSOを加えた。

得られた混合物を12℃の油浴中で1.5時間加熱した。

その混合物を水で急冷し、そしてEtOAcで抽出した。

有機層を分離し、乾燥させ、濾過し、そして濃縮して標題化合物を5.002gの黄色固体として与えた。

¹H NMR(CDCl₃) δ 8.19(d, 1H), 7.42(m, 2H), 6.96(s, 2H), 6.53(s, 1H), 4.41(m, 1H), 2.51(s, 3H), 2.36(s, 3H), 1.

1H-pyrido[2 and 3-b]pyrazine-2-on 8-(1-ethyl propoxy) -6-methyl-4-(2, 4 and 6-trimethyl phenyl) -3 and 4-di hydro -1H-pyrido in dry THF 3ml of [2 and 3-b] pyrazine -2-on (50 mg, 0.136millimole), -vis-a-vis 78 ° solution, LiN of 1.0 M in THF (0.14 ml, 0.14millimole) [Si (CH₃)₃] 2 was added -78 ° with.

20 minute after agitating, it heated reaction mixture to room temperature with the temperature, and in overnight agitated with room temperature.

quench it did blend with water, and saturated sodium chloride and extracted with ethylacetate.

Washing organic layer with brine, drying and and concentrating, it gave gold oil 51mg.

Refining oil, with silica gel column chromatography which uses 10% ethylacetate in hexane as eluent, it gave title compound 41mg (79%) as gold oil.

¹Hnmr (CDCl₃) δ 6.9 (s, 2H), 6.17 (s, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.01 (s, 6H), 1.70 (m, 4H), 0.97 (t, 6H) ppm.

[0075]

It added Working Example 54- (1-ethyl propoxy) -2-methyl-8-(2, 4 and 6-trimethyl phenyl) -quinoline 3-pentanol solution in dry THF (5 ml) of (5.8 ml, 52.7millimole) vis-a-vis, sodium hydride (NaH) at a time trace over 10 min.

4-chloro-2-methyl-8-(2, 4 and 6-trimethyl phenyl) -quinoline solution in dry THF (10 ml) of (4.0006 g, 13.52millimole) was added.

10 min after agitating, drying DMSO of 15 ml was added with room temperature.

blend which it acquires 12 * 1.5 hours was heated in oil bath.

quench it did blend with water, and extracted with the EtOAc.

It separated it gave organic layer, dried, filtered, and concentrated and title compound as yellow solid of 5.002 g.

¹Hnmr (CDCl₃) δ 8.19 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 6.96 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.41 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.89 (s, 6H), 1.84 (m, 4H), 1.02 (t, 6H)

89(s, 6H), 1. 84(m, 4H), 1. 02(t, 6H)ppm.

[0076]

その黄色固体を、対応するHCl塩として製造し且つ濃縮乾固させた。

残留物をヘキサンで研和して、オフホワイト固体を与えた。

その固体をEtOAcから再結晶させて、0. 420g(78%)の白色結晶, mp153~156°Cを与えた。

¹H NMR(CDCI₃) δ 14. 05(brs, 1H), 8. 33(dd, 1H), 7. 74(m, 1H), 7. 66(m, 1H), 7. 08(s, 2H), 6. 97(s, 1H), 4. 76(m, 1H), 3. 13(s, 3H), 2. 06(s, 3H), 1. 8-2. 0(m, 4H), 1. 91(s, 6H), 1. 06(t, 6H)ppm.

[0077]

実施例65-(1-エチルプロポキシ)-7-メチル-1-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3-オキサ-1, 8-ジアザナフタレン[4-(1-エチルプロポキシ)-6-メチル-2-(2, 4, 6-トリメチルフェニルアミノ)-ピリジン-3-イル]-メタノール(79mg, 0. 231ミリモル), 37%水性ホルムアルデヒド(0. 1ml)およびp-TsOH(22mg, 0. 116ミリモル)のトルエン10ml中混合物を、ディーン・スターク装置を用いて還流しながら3時間加熱した。

その混合物を水で急冷し、そして酢酸エチルで抽出した。

有機層を分離し、乾燥させ且つ濃縮して、100mgの粗製物質を与えた。

その粗製物質を、クロロホルム中2%メタノールを溶離剤として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物40mg(50%)を透明油状物として与えた。

¹H NMR(CDCI₃) δ 6. 90(s, 2H), 6. 04(s, 1H), 4. 87(2組のs, 4H), 4. 16(m, 1H), 2. 28(s, 3H), 2. 19(s, 3H), 2. 14(s, 6H), 1. 67(m, 4H), 0. 94(t, 6H)ppm.

[0078]

実施例75-(1-エチルプロポキシ)-7-メチル-1-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-1, 2-ジヒドロ-3-オキサ-1, 8-ジアザナフタレン-4-オン標題化合物を、実施例6で記載されたのと同様の方法により、4-(1-エチルプロポキシ)-6-メチル-2-(2, 4, 6-トリメチル

ppm.

[0076]

Only production concentrated dry solid it did yellow solid, as HCl salt which corresponds.

Research harmony doing residue with hexane, it gave off white solid.

recrystallization doing solid from EtOAc, it gave white crystal, mp153~156° of 0.420 g (78%).

¹Hnmr (CDCl₃<SB>3</SB>;de 14.05 (brs,1H), 8.33 (dd,1H), 7.74 (m,1H), 7.66 (m,1H), 7.08 (s,2H), 6.97 (s,1H),4.76 (m,1H), 3.13 (s,3H), 2.06 (s,3H), 1.8 - 2.0 (m,4H), 1.91 (s,6H), 1.06 (t,6H) ppm .

[0077]

Working Example 65- (1 -ethyl propoxy) - 7 -methyl- 1- (2, 4 and 6 -trimethyl phenyl) - 1 and 4 -di hydro - 2H- 3- oxa - 1,8-di aza naphthalene [4 - (1 -ethyl propoxy) - 6 -methyl- 2- (2, 4 and 6 -trimethyl phenylamino) -pyridine - 3-yl] -methanol (79 mg ,0.231millimole), 37% aqueous formaldehyde (0.1 ml) and blend in toluene 10ml of p- TsOH (22 mg ,0.116millimole) while reflux doingmaking use of Dean-Stark equipment 3 hours it heated.

quench it did blend with water, and extracted with the ethylacetate .

Separating organic layer , drying and and concentrating, it gave crude product quality of 100 mg .

crude product quality, refining with silica gel column chromatography which uses 2% methanol in the chloroform as eluent , it gave title compound 40mg (50%) as transparent oil .

¹Hnmr (CDCl₃<SB>3</SB>;de 6.90 (s,2H), 6.04 (s,1H), 4.87 (s,4H of 2 sets), 4.16 (m,1H), 2.28 (s,3H), 2.19 (s,3H),2.14 (s,6H), 1.67 (m,4H), 0.94 (t,6H) ppm .

[0078]

That Working Example 75- (1 -ethyl propoxy) - 7 -methyl- 1- (2, 4 and 6 -trimethyl phenyl) - 1 and 2 -di hydro - 3- oxa - 1,8-di aza naphthalene - 4-on title compound , were stated with the Working Example 6, 4 - (1 -ethyl propoxy) - 6 -methyl- 2- (2, 4 and 6 -trimethyl phenylamino) starting from -nicotinic acid with similar method , producing, it gave title

ルフェニルアミノ)ーニコチン酸から出発して製造して、標題化合物を油状物として与えた。

¹H NMR(CDCI₃) δ 6. 92(s, 2H), 6. 18(s, 1H), 5. 21(s, 2H), 4. 30(m, 1H), 2. 30(s, 3H), 2. 25(s, 3H), 2. 12(s, 6H), 1. 80(m, 4H), 1. 02(t, 6H)ppm。

[0079]

実施例88-(1-エチルプロポキシ)ー1, 6-ジメチル-4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)ー1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジン[2, 3-b]ピラジン8-(1-エチルプロポキシ)ー1, 6-メチル-4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)ー3, 4-ジヒドロ-1H-ピリジン[2, 3-b]ピラジン-2-オン(50mg, 0. 131ミリモル)および2M BH₃・DMS(0. 16ml, 0. 32ミリモル)の乾燥THF3ml中混合物を、還流しながら3時間加熱した。

その混合物を0. 5mlの1N HClで急冷し、そして得られた混合物を室温で20分間攪拌し、濃縮乾固させた。

その残留物を水で急冷し、飽和重炭酸ナトリウムで中和し、そして酢酸エチルで抽出した。

有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ且つ濃縮して、標題化合物38mgを褐色結晶として与えた。

その結晶を、ヘキサン中10%酢酸エチルを溶離剤として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物22mgを無色油状物として与えた。

¹H NMR(CDCI₃) δ 6. 91(s, 2H), 6. 01(s, 1H), 4. 19(m, 1H), 3. 44(m, 2H), 3. 16(m, 2H), 2. 77(s, 3H), 2. 29(s, 3H), 2. 12(s, 3H), 2. 07(s, 6H), 1. 75(m, 4H), 0. 99(t, 6H)ppm。

[0080]

実施例9(1-エチルプロピル)ー[2-メチル-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)ーキノリン-4-イル]ーアミン4-ブromo-2-メチル-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)ーキノリン(130mg, 0. 365ミリモル), 1-エチルプロピルアミン(0. 13ml, 1. 095ミリモル), Pd(OAc)₂(1. 7mg, 0. 073ミリモル), BINAP(4. 55mg, 0. 0073ミリモル)およびナトリウムt-ブトキシド(49mg, 0. 51ミリモル)のトルエン2ml中混合物を、130~150°C油浴中で5時間加熱した。

その混合物を水で急冷し、そして1-プロピルエーテルで抽出した。

compound as oil .

¹Hnmr (CDCl₃<SB>3<SB>; de 6.92 (s,2H) , 6.18 (s,1H) , 5.21 (s,2H) , 4.30 (m,1H) , 2.30 (s,3H) , 2.25 (s,3H) ,2.12 (s,6H) , 1.80 (m,4H) , 1.02 (t,6H) ppm .

[0079]

While Working Example 88- (1 -ethyl propoxy) - 1 and 6 -di methyl- 4- (2, 4 and 6 -trimethyl phenyl) - 1, 2, 3 and 4 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -b] pyrazine 8- (1 -ethyl propoxy) - 1 and 6 -methyl- 4- (2, 4 and 6 -trimethyl phenyl) - 3 and 4 -di hydro - 1H- pyrido [2 and 3 -b] pyrazine - 2-on (50 mg ,0.1 31 millimole) and the blend in dry THF 3ml of 2 MB H₃*DMS (0.16 ml ,0.32millimole) reflux doing, 3 hours it heated.

quench it did blend with 1 NHCl of 0.5 ml , and 20 minute itagitated blend which is acquired with room temperature , concentrated dry solid did.

quench it did residue with water, neutralized extracted with saturated sodium bicarbonate , and with ethylacetate .

Washing organic layer with brine , drying and and concentrating, itgave title compound 38mg as brown crystal .

Refining crystal , with silica gel column chromatography which uses 10% ethylacetate in hexane as eluent , it gave title compound 22mg as colorless oil .

¹ Hnmr (CDCl₃<SB>3<SB>; de 6.91 (s,2H) , 6.01 (s,1H) , 4.19 (m,1H) , 3.44 (m,2H) , 3.16 (m,2H) , 2.77 (s,3H) ,2.29 (s,3H) , 2.12 (s,3H) , 2.07 (s,6H) , 1.75 (m,4H) , 0.99 (t,6H) ppm .

[0080]

Working Example 9 (1 -ethyl propyl) - [2 -methyl- 8- (2, 4 and 6 -trimethyl phenyl) -quinoline - 4 -yl] -amine 4- bromo - 2- methyl- 8- (2, 4 and 6 -trimethyl phenyl) -quinoline (130 mg ,0.365millimole) , 1 -ethyl propyl amine (0.13 ml ,1.095millimole) , Pd (OAc) 2 (1.7 mg ,0.073millimole) ,BINAP (4.55 mg ,0.0073millimole) and blend in toluene 2ml of sodium t- butoxide (49 mg ,0.51millimole) , 5 hours washeated in 130 - 150 °oil bath .

quench it did blend with water, and extracted with 1-propyl ether .

有機層を乾燥させ且つ濃縮して、160mgの粗製物質を与えた。

その粗製物質を、クロロホルム中5%～15%メタノールを溶離剤として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物78mg(62%)を淡黄色油状物として与えた。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 7. 80(m, 1H), 7. 38(m, 1H), 7. 33(m, 1H), 6. 96(s, 2H), 6. 28(s, 1H), 3. 45(m, 1H), 2. 42(s, 3H), 2. 36(s, 3H), 1. 90(s, 6H), 1. 6-1. 8(m, 4H), 1. 20(t, 6H)ppm。

対応するHCl塩を淡黄色固体として製造した。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 9. 87(brs, 1H), 9. 80(s, 1H), 9. 62(d, 1H), 7. 62(t, 1H), 7. 44(d, 1H), 6. 33(s, 1H), 3. 62(m, 1H), 2. 55(s, 3H), 2. 37(s, 3H), 2. 34(s, 3H), 2. 15(m, 4H), 1. 87(s, 6H), 0. 97(t, 6H)ppm。

[0081]

実施例102-メチル-4-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-キノリン標題化合物を、実施例5で記載されたのと同様の手順を用いて、3-ヒドロキシテトラヒドロフランおよび4-クロロ-2-メチル-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-キノリンから出発して、淡黄色固体として製造した。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 8. 17(d, 1H), 7. 39-7. 46(m, 2H), 6. 96(s, 2H), 6. 49(s, 1H), 5. 13(m, 1H), 4. 14(d, 2H), 3. 8-4. 1(m, 4H), 2. 51(s, 3H), 2. 36(s, 3H), 2. 15-2. 20(m, 2H), 1. 89(s, 6H)ppm。

[0082]

実施例115-(1-エチルプロポキシ)-7-メチル-1-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-3, 4-ジヒドロ-1H-[1, 8]ナフチリジン-2-オン-2-[4-(1-エチルプロピルアミノ)-6-メチル-2-(2, 4, 6-トリメチルフェニルアミノ)-ピリジン-3-イルメチル]-マロン酸ジメチルエステル(100mg, 0. 219ミリモル)、85%リン酸(3ml)および水(3ml)の混合物を、還流しながら2時間加熱した。

その反応混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。

有機層をブラインで洗浄し、無水 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮乾燥させて91mgの透明油状物を与えた。

Drying organic layer, and concentrating, it gave crude product quality of 160 mg.

crude product quality, refining with silica gel column chromatography which uses 5% - 15% methanol in chloroform as eluent, it gave title compound 78mg (62%) as pale yellow oil.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 7. 80(m, 1H), 7. 38(m, 1H), 7. 33(m, 1H), 6. 96(s, 2H), 6. 28(s, 1H), 3. 45(m, 1H), 2. 42(s, 3H), 2. 36(s, 3H), 1. 90(s, 6H), 1. 6-1. 8(m, 4H), 1. 20(t, 6H) ppm.

It produced HCl salt which corresponds as pale yellow solid.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 9. 87(brs, 1H), 9. 80(s, 1H), 9. 62(d, 1H), 7. 62(t, 1H), 7. 44(d, 1H), 6. 33(s, 1H), 3. 62(m, 1H), 2. 55(s, 3H), 2. 37(s, 3H), 2. 34(s, 3H), 2. 15(m, 4H), 1. 87(s, 6H), 0. 97(t, 6H) ppm.

[0081]

That Working Example 102- methyl- 4- (tetrahydrofuran - 3-yl oxy) - 8 - (2, 4 and 6 - trimethyl phenyl) - quinoline title compound, was stated with Working Example 5, 3 - hydroxy tetrahydrofuran and 4 - chloro - 2 - methyl - 8 - (2, 4 and 6 - trimethyl phenyl) starting from -quinoline making use of similar protocol, it produced as pale yellow solid.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 8. 17(d, 1H), 7. 39 - 7. 46(m, 2H), 6. 96(s, 2H), 6. 49(s, 1H), 5. 13(m, 1H), 4. 14(d, 2H), 3. 8 - 4. 1(m, 4H), 2. 51(s, 3H), 2. 36(s, 3H), 2. 15 - 2. 20(m, 2H), 1. 89(s, 6H) ppm.

[0082]

While Working Example 115 - (1 - ethyl propoxy) - 7 - methyl - 1 - (2, 4 and 6 - trimethyl phenyl) - 3 and 4 - di hydro - 1H - [1 and 8] naphthyridine - 2 - on 2 - [4 - (1 - ethyl propyl amino) - 6 - methyl - 2 - (2, 4 and 6 - trimethyl phenyl amino) - pyridine - 3 - yl methyl] - dimethyl malonate ester (100 mg, 0.219 millimole), 85% phosphoric acid (3 ml) and reflux doing blend of water (3 ml), 2 hours it heated.

It cooled reaction mixture to room temperature, diluted extracted with water, and with ethylacetate.

You washed organic layer with brine, dried on anhydride MgSO_4 , filtered, and concentrated dry solid did and gave transparent oil of 91 mg.

その油状物を、塩化メチレン(CHCl₂)中10%メタノール(MeOH)を溶離剤として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、黄褐色結晶, mp138~140°Cを与えた。

¹H NMR(CDCl₃) δ 6.93(s, 2H), 6.31(s, 1H), 4.21(m, 1H), 2.93(m, 2H), 2.76(m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.19(s, 3H), 1.99(s, 6H), 1.71(m, 4H), 0.96(t, 6H) ppm.

[0083]

実施例125-(1-エチルプロピルアミノ)-7-メチル-1-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-3, 4-ジヒドロ-1H-[1, 8]ナフチリジン-2-オン標題化合物を、実施例11で記載されたのと同様の方法を用いて、2-[4-(1-エチルプロピルアミノ)-6-メチル-2-(2, 4, 6-トリメチルフェニルアミノ)-ピリジン-3-イルメチル]-マロン酸ジメチルエステルおよび水性リン酸から出発して、黄褐色固体, mp124~126°Cとして製造した。

¹H NMR(CDCl₃) δ 6.91(s, 2H), 6.09(s, 1H), 3.68(d, 1H), 3.33(m, 1H), 2.82(m, 2H), 2.67(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.12(s, 3H), 1.99(s, 6H), 1.5-1.7(m, 4H), 0.94(t, 6H) ppm.

[0084]

実施例135-(1-エチルプロポキシ)-7-メチル-1-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2-オン3-アミノメチル-4-N-(1-エチルプロピル)-6-メチル-2-N-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-ピリジン-2, 4-ジアミン(100mg, 0.293ミリモル)の乾燥THF中混合物に対して、トリホスゲン(34mg, 0.114ミリモル)を0°Cで加えた。

その反応混合物を室温まで徐々に暖め且つ1時間攪拌した。

その混合物を水で急冷し、そして酢酸エチルで抽出した。

有機層を乾燥させ且つ濃縮乾固させて、100mg(92.5%)の黄褐色固体を与えた。

その固体を、ヘキサン中20%~40%EtOAcを溶離剤として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物75mg(69.4%)を白色結晶性固体, mp258~260°Cとして与えた。

¹H NMR(CDCl₃) δ 6.92(s, 2H), 6.24

Refining oil, with silica gel column chromatography which uses 10% methanol (MeOH) in the methylene chloride (CHCl₂) as eluent, it gave yellow-brown crystal, mp138~140°.

¹Hnmr (CDCl₃<SB>3<SB>;de 6.93 (s,2H), 6.31 (s,1H), 4.21 (m,1H), 2.93 (m,2H), 2.76 (m,2H), 2.31 (s,3H), 2.19 (s,3H), 1.99 (s,6H), 1.71 (m,4H), 0.96 (t,6H) ppm.

[0083]

That Working Example 125- (1 -ethyl propyl amino) - 7 -methyl- 1- (2, 4 and 6 -trimethyl phenyl) - 3 and 4 -di hydro - 1H- [1 and 8] naphthyridine - 2-on title compound, wasassted with Working Example 11, 2 - [4 - (1 -ethyl propyl amino) - 6 -methyl- 2- (2, 4 and 6 -trimethyl phenylamino) -pyridine - 3-yl methyl] starting from -dimethyl malonate ester and aqueous phosphoric acid making use of similar method, it produced as yellow-brown solid, mp124~126°.

¹Hnmr (CDCl₃<SB>3<SB>;de 6.91 (s,2H), 6.09 (s,1H), 3.68 (d,1H), 3.33 (m,1H), 2.82 (m,2H), 2.67 (m,2H), 2.30 (s,3H), 2.12 (s,3H), 1.99 (s,6H), 1.5 - 1.7 (m,4H), 0.94 (t,6H) ppm.

[0084]

Working Example 135- (1 -ethyl propoxy) - 7 -methyl- 1- (2, 4 and 6 -trimethyl phenyl) - 3 and 4 -di hydro - 1H- pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine - 2-on 3- aminomethyl - 4 -N- (1 -ethyl propyl) - 6 -methyl- 2- N- (2, 4 and 6 -trimethyl phenyl) -pyridine - 2,4-di amine blend in dry THF of (100 mg ,0.293millimole) vis-a-vis, tri phosgene (34 mg ,0.114millimole) wasadded 0° with.

reaction mixture gradually warming and 1 hour was agitated to room temperature .

quench it did blend with water, and extracted with the ethylacetate .

Drying organic layer , and concentrated dry solid doing, it gave yellow-brown solid of 100 mg (92.5%) .

Refining solid , with silica gel column chromatography which uses 20% - 40% EtOAc in the hexane as eluent , it gave title compound 75mg (69.4%) as white crystalline solid ,mp258~260° .

¹Hnmr (CDCl₃<SB>3<SB>;de 6.92 (s,2H),

4H-ピリド[2, 3-b]ピラジン-3-オン4-(1-エチルプロポキシ)-6-メチル-N-2-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-ピリジン-2, 3-ジアミン(250mg, 0.763ミリモル)およびピルビン酸(67mg, 0.763ミリモル)のEtOH8ml混合物を、還流しながら一晩中加熱した。

その反応混合物を冷却し、そして淡黄色結晶沈澱を形成させ且つ濾過して、83mgの標題化合物、mp215~217°Cを与えた。

その濾液を濃縮乾固させて、更に200mgの所望の生成物を黄色固体として与えた。

¹H NMR(CDCl₃) δ 6.98(s, 2H), 6.53(s, 1H), 4.37(m, 1H), 2.61(s, 3H), 2.34(s, 3H), 1.87(s, 6H), 1.8–2.0(m, 4H), 1.04(t, 6H)ppm.

【0088】

実施例17および18の標題化合物を、実施例13で記載されたのと同様の方法を用いて、4-(1-エチルプロポキシ)-6-メチル-2-(2,4,6-トリメチルフェニルアミノ)-ニコチンアミドおよびトリホスゲンから出発して単離した。

【0089】

実施例174-クロロ-5-(1-エチルプロポキシ)-7-メチル-1-(2,4,6-トリメチルフェニル)-1H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-オン白色結晶, mp125~127°C。

¹H NMR(CDCl₃) δ 6.93(s, 3H), 6.56(s, 1H), 4.31(m, 1H), 2.35(s, 3H), 2.34(s, 6H), 2.30(s, 3H), 1.76(m, 4H), 0.97(t, 6H)ppm.

【0090】

実施例181-(4-プロモ-2,6-ジメチルフェニル)-5-(1-エチルプロポキシ)-7-メチル-1,4-ジヒドロ-2H-3-オキサ-1,8-ジアザナフタレン親化合物は、透明油状物である。

¹H NMR(CDCl₃) δ 7.20(s, 2H), 6.05(s, 1H), 4.85(s, 2H), 4.83(s, 2H), 4.14(m, 1H), 2.17(s, 3H), 2.12(s, 6H), 1.65(m, 4H), 0.92(t, 6H)ppm.

HCl鹽、白色固体, mp206~209°C。

¹H NMR(CDCl₃) δ 14.5 (brs, 1H), 7.31 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.34 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.20 (s, 6H), 1.72 (m, 4H), 0.94 (t, 6H) ppm.

and 3 -b] pyrazine - 3-on 4- (1 -ethyl propoxy) - 6-methyl-
N- 2- (2, 4 and 6 -trimethyl phenyl) -pyridine - 2,3-di amine
(250 mg ,0.763millimole) and blend in EtOH8ml of pyruvic
acid (67 mg ,0.763millimole) the reflux doing, in overnight it
heated.

Cooling reaction mixture , and forming pale yellow crystal precipitation and and filtering,it gave title compound ,mp215~217* of 83 mg .

concentrated dry solid doing filtrate , furthermore it gave desired product of 200 mg as yellow solid .

¹Hnmr (CDCl₃; δ: 6.98 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.37 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.87 (s, 6H), 1.8 - 2.0 (m, 4H), 1.04 (t, 6H) ppm.

[0088]

That title compound of Working Examples 17 and 18, was stated with Working Example 13, 4 - (1-ethyl propoxy) - 6-methyl- 2- (2, 4 and 6-trimethyl phenylamino) starting from -nicotinamide and tri phosgene making use of similar method. it isolated.

[0089]

Working Example 174-chloro - 5- (1 -ethyl propoxy) - 7 -methyl- 1- (2, 4 and 6 -trimethyl phenyl) - 1 H- pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine - 2-on white crystal, mp125~127* .

¹Hnmr (CDCl₃; δ): 6.93 (s, 3H), 6.56 (s, 1H), 4.31 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.34 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 1.76 (m, 4H), 0.97 (t, 6H) ppm.

[0090]

Working Example 181- (4 -bromo - 2,6-di methylphenyl) - 5 - (1 -ethyl propoxy) - 7-methyl- 1,4-di hydro - 2H- 3- oxa - 1,8-di aza naphthalene parent compound is transparent oil .

¹Hnmr (CDCl₃; δ): 7.20 (s, 2H), 6.05 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.14 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 1.65 (m, 4H), 0.92 (t, 6H) ppm.

HCl salt , white solid ,mp206~209* .

¹H NMR (CDCl₃; δ): 14.5 (brs, 1H), 7.31 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.34 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.20 (s, 6H), 1.72 (m, 4H), 0.94 (t, 6H) ppm.

[0091]

実施例191-(4-クロロ-2,6-ジメチルフェニル)-5-(1-エチルプロポキシ)-7-メチル-1,4-ジヒドロ-2H-3-オキサ-1,8-ジアザナフタレン親化合物は、透明油状物である。

^1H NMR(CDCI₃) δ 7.07(s, 2H), 6.07(s, 1H), 4.87(s, 2H), 4.85(s, 2H), 4.17(m, 1H), 2.19(s, 3H), 2.15(s, 6H), 1.67(m, 4H), 0.95(t, 6H)ppm.

HCl塩、白色固体, mp190~192°C.

^1H NMR(CDCI₃) δ 14.5(brs, 1H), 7.26(s, 2H), 6.27(s, 1H), 4.87(s, 2H), 4.85(s, 2H), 4.37(m, 1H), 2.78(s, 3H), 2.23(s, 6H), 1.74(m, 4H), 0.97(t, 6H)ppm.

[0092]

製造例A2-クロロ-N-[4-(1-エチルプロポキシ)-6-メチル-2-(2,4,6-トリメチルフェニルアミノ)-ピリジン-3-イル]-アセトアミド4-(1-エチルプロポキシ)-6-メチル-N2-(2,4,6-トリメチルフェニル)-ピリジン-2,3-ジアミン(103mg, 0.315ミリモル)の乾燥THF4ml中溶液に対して、塩化クロロアセチル(36mg, 0.315ミリモル)およびトリエチルアミン(32mg, 0.315ミリモル)を0°Cで加えた。

その混合物を室温まで加温し且つ室温で一晩を攪拌した。

その混合物を水で急冷し、そして酢酸エチルで抽出した。

有機層を乾燥させ且つ濃縮して、125mgの褐色残留物を与えた。

その褐色残留物を、ヘキサン中10%酢酸エチルを溶離剤として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物59mgを黄褐色固体, mp79~82°Cとして与えた。

^1H NMR(CDCI₃) δ 8.15(brs, 1H), 6.87(s, 2H), 6.78(s, 1H), 6.14(s, 1H), 4.20(m, 1H), 4.19(s, 2H), 2.28(s, 3H), 2.24(s, 3H), 2.16(s, 6H).

[0093]

製造例B4-クロロ-2,6-ジメチル-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)-5,8-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン3-[4-クロロ-2-メチル-6-(2,4,6-トリメチルフェニルアミノ)-ピリミジン-5-イル]-2-

[0091]

Working Example 191-(4-chloro-2,6-di methylphenyl)-5-(1-ethyl propoxy)-7-methyl-1,4-di hydro-2H-3-oxa-1,8-di aza naphthalene parent compound is transparent oil.

^1H Nmr (CDCl₃) δ 7.07 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.17 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.15 (s, 6H), 1.67 (m, 4H), 0.95 (t, 6H) ppm.

HCl salt, white solid, mp190~192°C.

^1H Nmr (CDCl₃) δ 14.5 (brs, 1H), 7.26 (s, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.37 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 1.74 (m, 4H), 0.97 (t, 6H) ppm.

[0092]

Production Example A2-chloro-N-[4-(1-ethyl propoxy)-6-methyl-2-(2,4 and 6-trimethyl phenylamino)-pyridine-3-yl]-acetamide 4-(1-ethyl propoxy)-6-methyl-N2-(2,4 and 6-trimethyl phenyl)-pyridine-2,3-di amine solution in dry THF 4ml of (103 mg, 0.315 millimole) vis-a-vis, chloride chloroacetyl (36 mg, 0.315 millimole) and triethylamine (32 mg, 0.315 millimole) was added 0°C with.

blend to room temperature only heating in overnight was agitated with the room temperature.

quench it did blend with water, and extracted with the ethylacetate.

Drying organic layer, and concentrating, it gave brown residue of 125 mg.

Refining brown residue, with silica gel column chromatography which uses 10% ethylacetate in hexane as eluent, it gave title compound 59mg as yellow-brown solid, mp79~82°C.

^1H Nmr (CDCl₃) δ 8.15 (brs, 1H), 6.87 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.16 (s, 6H).

[0093]

Production Example B4-chloro-2,6-di methyl-8-(2,4 and 6-trimethyl phenyl)-5 and 8-di hydro-6H-pyrido [2 and 3-d] pyrimidine-7-on-3-[4-chloro-2-methyl-6-(2,4 and 6-trimethyl phenylamino)-pyrimidine-5-yl]-2-methyl propionic acid ethyl ester (173 mg, 0.46 millimole) and the

メチルプロピオン酸エチルエステル(173mg, 0.46ミリモル)およびp-TsOH(56mg)のトルエン10ml中混合物を、ディーン・スタークトラップ装置を用いて還流しながら9時間加熱した。

その混合物を水で急冷し、そして酢酸エチルで抽出した。

有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ且つ濃縮して、184mgの粗製物質を与えた。

その粗製物質を、ヘキサン中10%酢酸エチルを溶離剤として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、エチルエーテルからの再結晶後に、標題化合物95mgを白色結晶、mp136~139°Cとして与えた。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 6.95(s, 1H), 6.94(s, 1H), 3.25(dd, 1H), 2.8-3.0(m, 2H), 2.41(s, 3H), 2.32(s, 3H), 1.96(s, 3H), 1.93(s, 3H), 1.37(d, 3H)ppm.

[0094]

製造例C2-メチル-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-キノリン-4-オール2', 4', 6'-トリメチルピフェニル-2-イルアミン(607mg, 2.88ミリモル)およびメチルアセチルアゼン(607mg, 5.75ミリモル)のポリリン酸(3ml)中混合物を、170°C油浴中で2.5時間加熱した。

その混合物を水で急冷し、そしてクロロホルムで2回抽出した。

有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ且つ濃縮して、標題化合物を油状物として与えた。

その油状物を真空中でポンプ吸入した後、エーテルおよびヘキサンの混合物で研和して、標題化合物642mg(81%)をベージュ色固体として与えた。

その固体を酢酸エチルから再結晶させて、ベージュ色固体、mp>250°Cを与えた。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 8.31(d, 1H), 7.9(brs, 1H), 7.40(m, 1H), 7.34(m, 1H), 7.01(s, 2H), 6.26(s, 1H), 2.33(s, 3H), 2.26(s, 3H), 1.6(s, 3H), 1.93(s, 3H), 1.37(d, 3H)ppm.

[0095]

製造例D4-クロロ-2-メチル-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-キノリン-2-メチル-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-キノリン-4-オール(335mg, 1.21ミリモル)およびPOC13(2.5ml)の混合物を、130°C油浴中で3時間加熱した。

blend in toluene 10ml of p-TsOH (56 mg) while reflux doing making use of Dean-Stark trap equipment 9 hours it heated.

quench it did blend with water, and extracted with the ethylacetate.

Washing organic extract with brine, drying and and concentrating, it gave crude product quality of 184 mg.

crude product quality, refining with silica gel column chromatography which uses 10% ethylacetate in the hexane as eluent, after recrystallization from ethyl ether, it gave title compound 95mg as white crystal, mp136~139°C.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 6.95(s, 1H), 6.94(s, 1H), 3.25(dd, 1H), 2.8-3.0(m, 2H), 2.41(s, 3H), 2.32(s, 3H), 1.96(s, 3H), 1.93(s, 3H), 1.37(d, 3H) ppm.

[0094]

Production Example C2- methyl- 8- (2, 4 and 6-trimethyl phenyl) -quinoline - 4-ol 2', 4', 6'- trimethyl biphenyl - 2-yl amine (607 mg, 2.88millimole) and blend in polyphosphoric acid (3 ml) of methyl acetylacetone (607 mg, 5.75millimole), 2.5 hours was heated in 170 °oil bath.

quench it did blend with water, and twice extracted with chloroform.

Washing organic layer with brine, drying and and concentrating, it gave title compound as oil.

In vacuum pump inhalation after doing, research harmony doing oil with blend of ether and hexane, it gave title compound 642mg (81%) as the beige solid.

recrystallization doing solid from ethylacetate, it gave beige solid, mp>250°C.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 8.31(d, 1H), 7.9(brs, 1H), 7.40(m, 1H), 7.34(m, 1H), 7.01(s, 2H), 6.26(s, 1H), 2.33(s, 3H), 2.26(s, 3H), 1.6(s, 3H), 1.93(s, 3H), 1.37(d, 3H) ppm.

[0095]

Production Example D4-chloro - 2- methyl- 8- (2, 4 and 6-trimethyl phenyl) -quinoline 2- methyl- 8- (2, 4 and 6-trimethyl phenyl) -quinoline - 4-ol (335 mg, 1.21millimole) and blend of POC13 (2.5 ml), 3 hours was heated in 130 °oil bath.

加熱した。

その混合物を急冷し且つ氷水に注入し、そして酢酸エチルで抽出した。

有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ且つ濃縮して、350mgの粗製物質を褐色油状物として与えた。

その油状残留物を、溶離剤としてクロロホルムを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物316mg(87%)を黄色油状物として与えた。

^1H NMR(CDCl₃) δ 8. 20(d, 1H), 7. 60(m, 1H), 7. 47(d, 1H), 7. 35(s, 1H), 6. 97(s, 2H), 2. 54(s, 3H), 2. 36(s, 3H), 1. 86(s, 6H)ppm.

[0096]

製造例エトリフルオロメタンスルホン酸2-メチル-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-キノリン-4-イルエステル2-メチル-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-キノリン-4-オール(416mg, 1. 5ミリモル)、無水トリフルオロメタンスルホン酸(508ml, 1. 8ミリモル)およびトリエチルアミン(182mg, 1. 8ミリモル)の塩化メチレン5ml中混合物を、室温で1時間攪拌した。

その混合物を水で急冷し、そしてクロロホルムで抽出した。

有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ且つ濃縮して、587mgの標題化合物を褐色ガラス状態として与えた。

その物質を次の反応に直接的に用いた。

^1H NMR(CDCl₃) δ 8. 02(d, 1H), 7. 65(t, 1H), 7. 55(d, 1H), 7. 24(s, 1H), 6. 97(s, 2H), 2. 62(s, 3H), 2. 37(s, 3H), 1. 85(s, 6H)ppm.

[0097]

製造例F4-ブromo-2-メチル-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-キノリントリフルオロメタンスルホン酸2-メチル-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-キノリン-4-イルエステル(426mg, 1. 1ミリモル)および臭化カリウム(KBr)(809mg, 1. 1ミリモル)の、乾燥DMSO 1mlおよび乾燥THF 3mlの混合物中混合物を、120°C油浴中で3時間加熱した。

その混合物を水で急冷し、そして酢酸エチルで抽出した。

有機層を乾燥させ且つ濃縮して、358mgの標

Only quench it filled blend to ice water , and extracted with ethylacetate .

Washing organic layer with brine , drying and and concentrating, it gave crude product quality of 350 mg as brown oily substance .

Refining with silica gel column chromatography which uses chloroform with oily residue , as the eluent , it gave title compound 316mg (87%) as yellow oil .

^1H Nmr (CDCl₃) δ 8.20 (d,1H) , 7.60 (m,1H) , 7.47 (d,1H) , 7.35 (s,1H) , 6.97 (s,2H) , 2.54 (s,3H) , 2.36 (s,3H) , 1.86 (s,6H) ppm .

[0096]

Production Example Etrifluoromethanesulfonic acid 2-methyl- 8- (2, 4 and 6 -trimethyl phenyl) -quinoline - 4-yl ester 2- methyl- 8- (2, 4 and 6 -trimethyl phenyl) -quinoline - 4-ol (416 mg , 1.5millimole) , anhydrous trifluoromethane sulfonic acid (508 ml , 1.8millimole) and blend in the methylene chloride 5ml of triethylamine (182 mg , 1.8millimole) , 1 hour was agitated with room temperature .

quench it did blend with water, and extracted with the chloroform .

Washing organic layer with brine , drying and and concentrating, it gave title compound of 587 mg as brown glassy state .

substance was used for following reaction directly.

^1H Nmr (CDCl₃) δ 8.02 (d,1H) , 7.65 (t,1H) , 7.55 (d,1H) , 7.24 (s,1H) , 6.97 (s,2H) , 2.62 (s,3H) , 2.37 (s,3H) , 1.85 (s,6H) ppm .

[0097]

Production Example F4- bromo - 2- methyl- 8- (2, 4 and 6 -trimethyl phenyl) -quinoline trifluoromethanesulfonic acid 2- methyl- 8- (2, 4 and 6 -trimethyl phenyl) -quinoline - 4-yl ester (426 mg , 1.millimole) and, drying DMSO 1ml of potassium bromide (KBr) (809 mg , 1.1.millimole) and blend in blend of dry THF 3ml , 3 hours were heated in 120°oil bath .

quench it did blend with water, and extracted with the ethylacetate .

Drying organic layer , and concentrating, it gave title

題化合物をオフホワイト固体として与えた。

^1H NMR(CDCl_3) δ 8.16(m, 1H), 7.59(m, 1H), 7.56(s, 1H), 7.48(m, 1H), 6.97(s, 1H), 2.53(s, 3H), 2.37(s, 3H), 1.87(s, 6H)ppm.

Drawings

compound of 358 mg as off white solid .

^1H Nmr (CDCl_3) δ 8.16 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.87 (s, 6H) ppm .